Aus der Universitäts-Frauenklinik der Charité, Berlin
(Direktor: Prof. Dr. G. A. Wagner).

Klinische und histologische Beobachtungen an 21 Granulosa-Zelltumoren des Eierstocks

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung des

Medizinischen Doktorgrades

an der

Friedrich-Wilhelms-Universität
zu Berlin

vorgelegt von

Walter Jockusch
aus Berlin.

Tag der Promotion: 10. 2. 1939

Druck: Karl u. Richard Hoffmann, Bln.-Charlottenburg Schillerstr. 44.

M 474

Gedruckt mit Genehmigung

der

Medizinischen Fakultät der Universität Berlin

Dekan: Prof. Dr Siebeck.

Referent: Prof. Dr. C. Kaufmann

Prof. Dr. G. A. Wagner

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Von den zahlreichen verschiedenen Tumoren des Ovariums hat in den letzten 25 Jahren immer wieder eine Geschwulstart besonderes Interesse hervorgerufen und zwar jene, die heute allgemein mit dem Namen Granulosa-Zelltumor bezeichnet wird. Dieser Name wurde von v. Werdt im Jahre 1914 vorgeschlagen und hat sich allmählich durchgesetzt. Die Bezeichnung rührt her von der morphologischen Aehnlichkeit der Tumorzellen mit denen der normalen Granulosa des Primordialeis bis zum Graafschen Follikel. Vor der Namensgebung und auch noch hinterher wurde diese Geschwulstart mit den verschiedenartigsten Titeln belegt, die teilweise eine Aehnlichkeit mit Partien des normalen Eierstocks (Oophorom, Follikulom) teils eine Uebereinstimmung mit dem Zellmaterial anderer Geschwülste kennzeichnen sollten (Sarkom, Fibrom, Endotheliom, Peritheliom, Sarkocarcinom). Auch die Bezeichnung als Carcinom mit Adjektiven, welche die Struktur näher umrissen war sehr häufig und hat sich lange Zeit erhalten. Heute wissen wir aus in der Zwischenzeit erfolgten zahlreichen Veröffentlichungen, daß der klinische Verlauf ein überwiegend gutartiger ist und deshalb in diesen Fällen die Bezeichnung für bösartige Geschwülste mit ihrem infiltrierenden Wachstum und ihrer Neigung zu Metastasierung auf dem Blut- oder Lymphwege nicht zutrifft. Daß aber doch mal Fälle zweifelsfreier Malignität auftreten, hängt eben mit Gründen zusammen, die wir heute leider noch nicht erkennen können. Man sprach dann hier von beschränkter Malignität oder teilte die Granulosa-Zelltumoren in gutartige und bösartige Formen ein, im Gegensatz zu den Autoren, die die Bezeichnung Carcinom beibehielten und verschiedene Grade von Bösartigkeit unterschieden (Nowack). Erschwerend und die Unklarheiten vermehrend kamen noch Widersprüche zwischen dem klinischen Verlauf und der histologischen Diagnostik

hinzu (worauf Schiller besonders hingewiesen hat) insofern, als ein von den Histologen als bösartig bezeichneter Granulosa-Zelltumor einen einwandfrei gutartigen klinischen Verlauf nahm (Neumann, Fall Nr. 3 u. a.).

Es ist ein wesentliches Verdienst R. Meyer's gewesen, die verschiedenen histologischen Erscheinungsformen des Tumors beschrieben zu haben; das wird verständlich, wenn wir daran erinnern, daß auch heute noch die Histogenese der Granulosa-Zellen umstritten ist. Während die überwiegende Zahl von Forschern sie als Zellen epithelialer Herkunft auffassen (Waldeyer, Pflüger usw.), wird immer wieder von anderer Seite ihre bindegewebige Abstammung betont (Wendeler, Foulis, Fox, Fischel). Hieraus erklären sich auch die vielen Schwierigkeiten und Widersprüche der verschiedenen Autoren bei der Behandlung der Granulosa-Zelltumoren.

Eine zweite Streitfrage geht dahin, ob als Ausgangspunkt der Tumoren die undifferenziert liegen gebliebenen Reste des Mesenchymkerns des Ovariums (Schiller) oder die von Walthard und R. Meyer beschriebenen Granulosazell-Herde, -Schläuche und -Ballen anzusehen sind. Letztere sind nach R. Meyer als noch nicht ausgereiftes, aber immerhin schon zu Ovarialparenchym entwickeltes Anlagematerial des Keimepithels zu bezeichnen.

Eine direkte Ableitung der Granulosa-Zelltumoren aus den Granulosazellen des heranreifenden oder kurz vor seiner Berstung stehenden Follikels wird allgemein abgelehnt. Einmal hat man eine derartige Beobachtung nie gemacht und zweitens wäre eine Geschwulstbildung mit der Lehre von dem Primat der Eizelle (R. Meyer, R. Schröder, H. O. Neumann) nicht zu vereinbaren. Danach atresiert der Follikel bei vorzeitigem Zugrundegehen des Eis und die Gelbkörperbildung bleibt aus. Weiter bildet sich das entstandene Corpus luteum beim Tode des unbefruchteten Eis zurück und im Klimakterium bleibt die weitere Reifung des Follikels aus, da keine Eireifung mehr stattfindet.

Der Ansicht R. Meyers haben sich die meisten Forscher angeschlossen. Danach bleiben die Zellen unverbraucht in der Markschicht liegen und beginnen in irgend-

einem Lebensabschnitt sei es Kindheit, Geschlechtsreife, Postklimakterium oder sogar erst im Senium aus unbekannten Gründen in Wucherung zu geraten. R. Meyer spricht hier die Vermutung aus, daß die überschüssig liegen gebliebenen Granulosa-Zellreste von Haus aus eine besondere Fähigkeit zur Wucherung bewahrt haben. Daneben ist auch die Entstehung von Granulosa-Zelltumoren in fehlerhaft angelegten, abgeschnürten Eierstocksteilen 2mal beobachtet worden (R. Meyer).

Die andere Meinung, nämlich die Ableitung aus unverbraucht liegen gebliebenen Resten des Mesenchymkerns vertritt Schiller, der nach eingehenden Untersuchungen die Entstehung von Granulosa-Zelltumoren aus persistierenden Granulosa-Zellballen als zumindest unwahrscheinlich und unbewiesen ansieht, und auf das Fehlen der histologischen Uebergangsbilder zwischen Granulosazell-Haufen und -Tumoren hinweist. Dabei gibt er die Möglichkeit zu, daß mal aus einem liegen gebliebenen Granulosa-Zellhaufen ein follikuloider Tumor entstehen kann. Zur Unterstützung seiner Ansicht führt er 2 Beobachtungen an, aus denen hervorgeht, daß der Mesenchymkern des Ovars eine größere Resistenz gegenüber Röntgenstrahlen aufweist, als die normalen Granulosa-Zellen. In einem Fall war nun nach der Bestrahlung (Kastrationsdosis) $4^1/_2$ Jahre später ein Granulosa-Zelltumor aufgetretenten, der nicht aus Granulosa-Zellhaufen abgeleitet werden kann, da diese durch die voraufgegangene Bestrahlung zerstört worden waren. Den weiteren Nachweis führt er an Hand einiger seiner Fälle, bei deren Beschreibung er die Stufen der Differenzierung aus dem embryonalen Mesenchymkern bis zu den bekannten trabekulären und follikuloiden Tumorformen verfolgt.

Es liegt nicht im Rahmen dieser Arbeit, auf die Streitfragen näher einzugehen, oder sie gar entscheiden zu wollen; doch sollen bei Schilderung der eigenen Fälle Beobachtungen beschrieben werden, die sich mit der einen oder anderen Ansicht in Einklang bringen lassen.

Eine kurze allgemeine Charakterisierung der Granulosa-Zelltumoren, von denen Einzelheiten später nach ausführlicher Darstellung der eigenen Fälle näher beschrieben

werden, ergibt etwa folgendes Bild: Die teils soliden, teils cystischen Tumoren von meist gelblicher Färbung zeigen wechselnde Größen etwa von der einer Erbse bis über die eines Mannskopfes. Ihr Auftreten ist meist einseitig, seltener doppelseitig. Das Alter der Patientinnen ist verschieden. Kinder und Greisinnen können befallen werden. Am meisten kommen die Granulosa-Zelltumoren im 40.—60. Lebensjahr vor; viele Geschwulstträgerinnen befinden sich in der Menopause. Metastasen und Rezidive sind selten und treten charakteristischerweise erst sehr spät auf. Kombinationen mit anderen Ovarial- und Uterustumoren sind nicht sehr häufig.

Die Hormonproduktion der Granulosazellen des Tumors steht heute einwandfrei fest. Wie im normalen Follikel wird auch hier Follikelhormon gebildet, welches eine Hyperämie und Hypertrophie des Myometriums, eine glandulärcystische Hyperplasie des Endometriums, analoge Veränderungen der Tubenschleimhaut und Anschwellen der Brustdrüsen bewirkt. Da diese Erscheinungen auch bei Kindern und Greisinnen auftreten, hat man von einem verweiblichenden und verjüngenden Einfluß gesprochen, von einer Annäherung an das geschlechtsreife Alter (R. Meyer, Nowak). Als Begleiterscheinungen und als klinisch auffallendstes Symptom treten Menstruationsanomalien auf, die im geschlechtsreifen Alter in Amenorrhoen und Metrorrhagien und im Postklimakterium in unregelmäßigen Blutungen bestehen. Daß diese Störungen im Zusammenhang mit dem Granulosa-Zelltumor stehen, ergibt sich daraus, daß nach der Exstirpation des Ovarialtumors sich bei noch geschlechtsreifen Frauen der regelmäßige Menstruationszyklus wieder einstellt. Der Nachweis des Hormons im Blut (Schuschania, Neumann), Harn, Kot, (Schuschania) und in der Flüssigkeit der Tumorcysten (Kleine) ist oftmals mittels des Allen-Doisy-Tests erbracht worden. Implantationen und Injektionen von Tumorextrakt haben manchmal negative (Klaften), öfters positive Resultate (R. Meyer, Neumann, Schuschania) ergeben. Im Blut und Urin von Kindern mit Pubertas praecox — hervorgerufen durch den Granulosa-Zelltumor — hat man außerdem noch die Aschheim-Zondek-Reak-

tion II und III positiv gefunden (Pahl u. a.), woraus hervorgeht, daß der Hypophysenvorderlappen als Reizbeantwortung auf die Hormonbildung des Ovarialtumors nicht nur das Wachstumshormon, sondern auch reichlich Follikelreifungs- und Luteinisierungshormon gebildet hat.

Die Abweichungen vom normalen Regelzyklus können bei Granulosa-Zelltumoren verschiedener Art sein. Die Unterschiedlichkeit der Störungen wird in erster Linie bedingt durch Ungleichheiten in der Hormonproduktion der Tumoren. Kehrer hat folgende Möglichkeiten aufgestellt, die wir übernehmen möchten:

1. Eine nur mäßige aber ununterbrochene Follikelhormon-Produktion durch die Granulosa-Zellen bewirkt eine sich allmählich entwickelnde glandulär-cystische Hyperplasie des Endometriums, welche zunächst eine längere amenorrhoische Phase im Gefolge hat, dann aber anschließend zu heftigen Uterusblutungen führt.
2. Eine reichliche Follikelhormonabsonderung führt nur zu einer kurzen amenorrhoischen Phase; die übermäßig schnelle Proliferation der Schleimhaut verhindert ein geordnetes Wachstum, die Neubildung der Kapillaren hält nicht Schritt und die sich bildenden Nekrosen verursachen die Blutungen.
3. Bei Frauen in der Menopause machen sich natürlich nur die unregelmäßigen Blutungen infolge der Proliferationsphase des Endometriums bemerkbar.
4. Für sehr langdauernde Amenorrhoen werden 2 Erklärungsmöglichkeiten gegeben; sie können Folge sein
   a) sekundär in den der Ovariotomie vorausgegangenen Monaten und Jahren durch einen hemmenden Einfluß des reichlich gebildeten Follikelhormons auf den Hypophysenvorderlappen (Klaften, Schiller), der bewirkt, daß sich kein Corpus luteum bildet und somit auch die Sekretionsphase und die Menstruation unterdrückt wird,
   b) einer übermäßigen Follikelhormon-Produktion, die eine Hyperinkretion des Luteinisierungshormons des Hypophysenvorderlappens auslöst; die Folge davon ist ein luteinisierter Granulosa-Zelltumor (Fauvet, Benda und Kraus).

Wir möchten diese unter 4a) und b) angeführten Möglichkeiten mit äußerster Zurückhaltung beurteilen.

Histologisch bieten die Granulosa-Zelltumoren ein außerordentlich mannigfaltiges Bild. Man unterscheidet follikuloide, trabekuläre und diffuse Formen. Aber nicht nur diese 3 Arten kommen vor, sondern sehr oft zeigt der einzelne Tumor zwei oder sogar auch alle drei Komponenten in seiner histologischen Struktur vereinigt. Vielfach werden auch andere Bezeichnungen verwendet, die aber keine neuen Formen charakterisieren sollen, sondern nur andere Ausdrücke für ein und dieselbe Art sind. Eine Unterteilung in noch weitere histologische Strukturmerkmale habe ich nicht gewählt, da sie in unseren Fällen selten vorkommen und deshalb nur bei der mikroskopischen Betrachtung hervorgehoben werden sollen. Inwieweit die einen Formen in die anderen übergehen, ist ebenfalls aus der Beschreibung zu entnehmen.

Der erste Fall stammt aus dem Jahre 1920 und ist drei Jahre später von Robinson in der amerikanischen Literatur unter dem Titel: Follikuloid-Krebs des Ovars veröffentlicht worden. Da in dieser Arbeit alle bisher, d. h. seit 1920, diagnostizierten Granulosa-Zelltumoren unserer Klinik besprochen werden, möchte ich der Vollständigkeit halber diesen noch einmal anführen, zumal da in der Zwischenzeit neue Erkenntnisse gewonnen wurden und die Auffassungen sich geändert haben.

Fall 1. Protokollnummer: 7446 (Laboratorium). Anna K., 59 Jahre alt. Menarche mit $14^1/_2$ Jahren; Periode alle 3—4 Wochen, 2—4 Tage dauernd, normal. Letzte Periode vor $2^1/_2$ Monaten. 3 normale Partus, 1 Abortus.

Seit etwa 3 Wochen dauernde leichte Blutung. Patientin hatte keine Schmerzen, doch fiel ihr auf, daß der Leib dicker wurde.

Gynäkologischer Befund: Sehr stark vergrößerter, beweglicher Uterus. Im hinteren Beckenraum liegt ein fast mannskopfgroßer, schwerbeweglicher Tumor, mit dem Uterus scheinbar in loser Verbindung. Konsistenz mäßig weich. Adnexe sind nicht zu tasten.

Operation: Supravaginale Uterusamputation mit beiden Adnexen.

Operationspräparat: Uterus myomatosus von doppelt Kindskopfgröße. Links ein doppelt-faustgroßer, cystischer Ovarialtumor. Auf dem Einschnitt zeigt sich die Innenwand bedeckt mit 1 cm dicken graugelben Wucherungen. Im Innern des Tumors 2 Tochtercysten mit glatter Innen- und Außenwand.

Histologisch zeigt der Schnitt durch die dicke Wand mit den graugelben Wucherungen außen teilweise noch erhaltenes Keimepithel und Ovarialgewebe mit zahlreichen Blutgefäßen, von dem aus kammförmig in größeren Abständen schmale und manchmal spitz zulaufende Bindegewebssepten gegen das Lumen zu vorragen. Die Zwischenräume sind mit diffus angeordneten, rundlichen Zellmassen ausgefüllt, die sehr zahlreiche Call-Exner'sche Körperchen mit homogener, durch Eosin rötlich gefärbter Substanz im Innern enthalten. Die Umgrenzung letzterer geschieht durch eine radiär gestellte Zone von rundlichen Zellen. An den Stellen, an denen das Tumorparenchym mit den bindegewebigen Septen zusammenstößt, bildet sich eine dichte Zellreihe mit basalständigen Kernen und teilweise cylindrischer Form aus. Die Tochtercysten bieten im großen und ganzen dasselbe Bild nur mit dem Unterschied, daß hier noch Zellstreifen durch die bindegewebige Wand ziehen und dadurch mehr der Eindruck eines trabekulären Aufbaues entsteht. Im myomatösen Uterus findet sich ein gefäßreicher Polyp, der z. T. mit einem einfachen, z. T. mit einem hohen büschelförmigen und stark Schleim sezernierenden Epithel ausgekleidet ist. Die Drüsen im Inneren des Polypen weisen ebenfalls wechselndes Epithel auf und sind meist mit Schleim gefüllt.

Die Patientin wurde 2 Wochen nach der Operation als geheilt entlassen. Vor 3 Jahren, das sind 14 Jahre nach der stattgefundenen Operation, war sie in der Klinik zur Nachuntersuchung. Damals konnte bei der 73jährigen Patientin kein pathologischer Befund erhoben werden. Ihr weiteres Schicksal konnte nicht ermittelt werden.

Fall 2. Protokollnummer: 7971/1920. Luise T., 50 Jahre alt. Menses alle 3—4 Wochen, 3—4 Tage Dauer. Die letzte Menstruation begann vor 3 Wochen; seitdem unregelmäßige Blutung. 5 normale Partus, kein Abortus.

Klinische Diagnose: Ovarialkystom rechts.

Operation: Abdominale Uterusexstirpation mit beiden Adnexen.

Operationspräparat: Tumor des rechten Eierstocks mit verdickter, z. T. markig erscheinender Wand.

Histologisch bietet sich dem Betrachter ein mannigfaltiges Bild. Die weitaus größten Anteile zeigen trabekulären Bau: Bindegewebsstreifen wechseln mit Zellbändern ab, ohne schärfer gegeneinander abgegrenzt zu sein. Bisweilen liegen die meist mit einem hellen Kern ausgestatteten rundlichen Zellen den Septen seitlich an, so daß ein einem papillomatösen Aufbau ähnliches Bild entsteht. Starke Blutungen, die auch in den vorhandenen diffusen Zellmassen nicht fehlen, tragen zu dem abwechslungsreichen Bilde bei. Endlich sieht man noch Gebiete, in denen die Zellen große, rundliche Haufen bilden, die durch schmale Bindegewebsstränge getrennt werden, so daß ein alveolenartiger Aufbau entsteht, der etwas an follikuloide Formen erinnert. Im Innern liegen die granulosa-ähnlichen Zellen lose nebeneinander und zeigen gleichmäßig runde Formen. Diese alveolenartige Gebilde werden in der

Nachbarschaft dann kleiner und länglicher und gehen allmählich in trabekuläre Formen über.

Patientin wurde als geheilt entlassen und ist 8 oder 9 Jahre später angeblich an Krebs gestorben. Genaueres konnte leider nicht festgestellt werden.

Fall 3, Protokollnummer: 10540/1925. Hulda G., 61 Jahre alt. Menarche mit 15 Jahren, regelmäßig, 7 Tage dauernd, mittelstark, mit Schmerzen einhergehend. Letzte Menstruation vor 25 Jahren.

Vor 3 Jahren bemerkte die Patientin ab und zu auftretende ganz geringe Blutungen. Hinzu kamen später zeitweise starke Schmerzen in der linken Unterbauchseite, die in die Schenkelbeuge ausstrahlten. Seit einem Monat auch öfters Erbrechen.

Gynäkologischer Untersuchungsbefund: Der langgestreckte und harte Uterus ist nach vorn an die Symphyse gedrängt. Hinter ihm ist ein mannskopfgroßer, prall elastischer, vom Nabel bis ins kleine Becken reichender, nicht beweglicher Tumor zu tasten.

Operation: Supravaginale Uterusamputation mit den linken Adnexen.

Operationspräparat: Der Durchschnitt läßt eine Zusammensetzung der Geschwulst aus markigen kleinen Tumoren erkennen; dazwischen finden sich gelbe Gewebseinlagerungen und ein bluthaltiger Hohlraum. Der Uterus ist klein, seine Schleimhaut scheint etwas verdickt.

Histologisch zeigt der Tumor überwiegend dichte Zellmassen mit in Ausdifferenzierung begriffenen Bälkchen: Mehrere Zellen legen sich zu kurzen Reihen aneinander, anastomosieren und stehen in enger Verbindung mit spärlichem Bindegewebsmaterial. Dazwischen bleiben Spalten bestehen, so daß ein feinstreifiges Bild entsteht. Die Zellen sind meist rundlich mit teils dunkler gefärbten Kernen. Neben diesen diffus-trabekulären Partien finden sich noch an einer Stelle wenige follikuloide Gebilde. Sie liegen verstreut im Bindegewebe umher, teils größer mit Vakuolen und einer wandständigen Begrenzungsschicht, teils kleiner, etwa von der Größe eines Primärfollikels. Verfolgt man diese Gebilde nach einer Richtung hin weiter, so wird ihre Form länglicher und schließlich sieht man bandförmige Bildungen, die mit Bindegewebsstreifen abwechseln und typischen trabekulären Aufbau darstellen. In der Mitte des Tumors finden sich nekrotische Partien. Die Uterusschleimhaut zeigt Drüsenhyperplasie.

Die Patientin ist außerhalb verstorben; wann und woran konnte nicht ermittelt werden.

Fall 4, Protokollnummer 10573/1925. Emilie H., 46 Jahre alt. Menarche mit 14 Jahren, regelmäßig, alle 4 Wochen, 4—5 Tage dauernd. Kein Partus, kein Abortus.

Bis vor 4 Jahren verlief die Periode normal. Dann stellten sich Unregelmäßigkeiten ein, die schließlich zu einem ½ Jahr lang andauernden, täglichen Blutabgang aus der Vagina führten. Nach einer Curettage hörten die Blutungen 6 Monate lang auf. Im weiteren Verlauf stellten sich dann wieder geringe Blutabgänge in großen Pausen ein. Seit 1 Jahre

bestehen ununterbrochene Blutungen, zu denen sich drückende und ziehende Schmerzen im Unterleib gesellten, die mit Spannungsgefühl und Beschwerden beim Laufen einhergingen. Außerdem leidet die Patientin seit 4 Monaten an Erbrechen, Schlaflosigkeit, Magen- und Kopfschmerzen.

Befund: Geringe Blutung aus der Portio. Der Uterus ist normal groß und durch einen mannskopfgroßen, bis über den Nabel reichenden, anscheinend cystischen Tumor nach vorn gedrängt.

Operation: Salpingo-Oophorektomia sinistra.

Präparat makroskopisch: Teils solider, teils markiger Tumor.

Histologisch sieht man vom Rande des Tumors aus betrachtet folgende Struktur: Einem nicht sehr zellreichen ödematösen Bindegewebe schließen sich Zellmassen an, die in Form mehr oder weniger breiter Bänder parallel der Oberfläche verlaufen. Das Zellmaterial zeigt überwiegend rundliche, teilweise ovale Formen und geht entweder diffus in das umgebende Gewebe über oder erscheint schärfer abgegrenzt. Diese Bälkchen wechseln mit etwa ebenso breiten Bindegewebsschichten ab, bis gegen die Mitte des Tumors hin die Granulosazellen die Oberhand gewinnen, mehr diffus verteilt sind und seltener von bindegewebigen Strängen durchzogen werden. An manchen Stellen finden sich dichtere Zellansammlungen und dort zeigen die zelligen Elemente mehr kantige und längliche Formen.

Die Patientin ist bald nach der Operation an einer inneren Blutung ad Exitum gekommen.

Fall 5. Protokollnummer: 10593/1925. Franziska B., 46 Jahre alt. Menarche mit 20 Jahren, regelmäßig, alle 4 Wochen. Letzte Menstruation vor 21 Tagen. 2 normale Partus.

Vor etwa ½ Jahr bekam Patientin heftige Schmerzen im Leib, die sich nach Injektionen des behandelnden Arztes nur für 1 Woche besserten. Die Beschwerden wurden mit der Zeit immer stärker, besonders nach dem Essen. Der Zustand der Patientin wird schließlich so schlecht, daß sie die Klinik aufsucht.

Untersuchungsbefund: Abgang von reichlichem, dunkel aussehendem Blut aus der Scheide. Die Portio geht in eine mehrknollige, harte, bis zum Nabel reichende, wenig bewegliche Geschwulst über.

Operation: Ovariotomia bilateralis (Adhäsionen am Peritoneum und Dünndarm. Abtragung eines pflaumengroßen, metastatischen Tumors von der linken vorderen Uteruswand. Im Douglas und auf der Darmserosa zahlreiche Metastasen).

Histologisch sieht man in den Randpartien noch Stellen, die an einen trabekulären Aufbau erinnern. Der übrige Teil des Tumors besteht aus diffusen Zellmassen, die nur hier und dort von bindegewebigen Septen durchzogen werden. Die Zellen besitzen meist rundliche Formen mit auffallend blassen Kernen; vielfach sind sie blasig gequollen und enthalten Kernreste im Innern. In manchen Teilen des Tumors zeigen die Zellen Polymorphie und Atypie der Kerne. Das vorhandene Bindegewebe zeigt bisweilen entzündliche Infiltration. Einige Stellen fallen

durch Nekrosen und erhebliche Blutungen, andere durch Fettreichtum auf. In einem anderen bindegewebereicheren Schnitt zeigt sich an den meisten Stellen eine deutliche lineare Abgrenzung des Tumorparenchyms mit vollkommener Isolierung der epithelialen Massen. Der Bau dieses Tumors stimmt im großen und ganzen mit den von Schiller in seiner Monographie geschilderten malignen Fällen überein.

Klinischer Verlauf: Die Patientin verstarb 5 Tage nach der Operation trotz Anlegung eines Anus praeter an einer Darmlähmung. Der Sektionsbefund ergab außer den bei der Operation geschilderten pathologischen Veränderungen noch Metastasen in den paraaortalen Lymphknoten.

Fall 6. Protokollnummer: 10689/1925, Anna T., 61 Jahre alt. Menarche mit 20 Jahren, Periode immer regelmäßig. Menopause vor 11 Jahren. 1 Partus, 1 Abortus.

Seit 6 Monaten besteht bei der Patientin eine mal schwächer, mal stärker auftretende Blutung. Eine vor 3 Monaten erfolgte Abrasio, die mikroskopisch eine glandulär-cystische Hyperplasie ergab, vermochte die Blutung nicht zum Stehen zu bringen.

Operation: Supravaginale Uterusexstirpation mit beiden Adnexen.

Präparat: Der große Uterus zeigt an einigen Stellen kleine Myome und eine stark gewucherte Schleimhaut. Das linke Ovar ist in einen faustgroßen, teils soliden, teils cystischen Tumor von markiger Beschaffenheit verwandelt. Im rechten Ovar finden sich kleine Cysten.

Mikroskopisch: Dicht unter den oberflächlichen Partien des linken Ovars finden sich große Ansammlungen von rundlichen, granulosaähnlichen Zellen, die an ihrer Peripherie von einer dichten, mehr cylindrisch geformten und radiär gestellten Zellage begrenzt sind. An den äußersten Randpartien sitzt diese einer dünnen Bindegewebslamelle auf, an die sich weiter peripher Reste von Ovarialgewebe anschließen. Diese Bilder erinnern an die von R. Meyer beschriebenen Granulosazellhaufen, die er als erste Anfänge der Granulosa-Zelltumoren deutet. Teilweise finden sich in diesen Partien Vakuolenbildungen mit Zell- und Kernresten im Innern und typische Rosettenbildungen. Weiter zur Mitte des Ovars hin nehmen die follikelähnlichen Bildungen an Zahl zu; getrennt werden sie hier nur noch durch schmale Bindegewebssepten. Die Granulosazellkomplexe erscheinen dichter, ihre Form ist nicht mehr gleichmäßig rundlich, sondern durch bindegewebige Vorsprünge hier und dort eingebuchtet, die Vakuolen treten in größerer Zahl auf und die dichtere, teils cylindrische Zellage besitzt keine Verbindung mehr zur Peripherie. Weiter finden sich noch einige blutgefüllte Hohlräume, die von ein- bis mehrschichtigen Granulosa-Zellagen ausgekleidet sind, sowie große Partien eines sehr zellreichen Bindegewebes. Das Endometrium zeigt glandulär-cystische Hyperplasie. Das rechte Ovar enthält einige kleine Cysten, die von von einem flachen Epithel ausgekleidet sind.

Die Patientin ist an einer postoperativen Komplikation zu Grunde gegangen.

Fall 7, Protokollnummer: 11151/1927, Marie L., 61 Jahre alt. Menarche mit 16 Jahren, alle 4 Wochen, 3—4 Tage dauernd, mit mäßigem Blutverlust. Letzte Periode vor 15 Jahren. Eine Zangengeburt, keine Fehlgeburt.

Seit einigen Monaten klagt die Patientin über Schmerzen im Leib. Vor 8 Tagen trat plötzlich eine starke Blutung auf. Es wurde eine Geschwulst festgestellt und die Ueberweisung der Patientin in die hiesige Klinik veranlaßt. In letzter Zeit etwas Gewichtsabnahme. Das Wasserlassen ist schmerzhaft.

Gynäkologischer Untersuchungsbefund: Der normal große Uterus ist etwas nach links verdrängt, beweglich und von harter Konsistenz. An Stelle der rechten Adnexe ist ein mannskopfgroßer, an Stelle der linken ein faustgroßer, harter Tumor zu tasten.

Operation: Ovariotomia bilateralis per laparatomiam.

Präparat makroskopisch: Doppelseitige Ovarialtumoren von der bereits beschriebenen Größe. Beide weisen cystische und solide Partien auf. Der rechte Tumor zeigt noch oberflächliche breite, papilläre Exkreszenzen.

Histologisch zeigt der Tumor follikuloiden Aufbau mit Auskleidung größerer Hohlräume durch breite Bänder von Tumormassen, in denen man gyriforme Bildungen beobachten kann. Die Zellen liegen teilweise sehr dicht nebeneinander und zeigen gegen das Lumen eine, wenn auch unregelmäßige, so doch scharfe Abgrenzung; teilweise sind sie lockerer geschichtet und füllen als einzelne Haufen das Lumen aus. Die Zellen zeigen deutlich wechselnde Gestalt, bisweilen sieht man sie in der Basalschicht cylindrische Formen annehmen, ohne aber höhere epitheliale Differenzierung zu erreichen. Die Aehnlichkeit mit der physiologischen Granulosa ist oft weitgehend verschwunden. Ganz vereinzelt kommen Riesenzellen und Kerne vor. Mitosen lassen sich kaum finden; dagegen sieht man öfters Vakuolenbildungen. Ueberwiegend besteht eine scharfe Abgrenzung des Tumorparenchyms vom Bindegewebe, welches an wenigen Stellen entzündliche Infiltration zeigt. Der Tumor ähnelt in seinem Aufbau den von Schiller beschriebenen malignen Fällen. Es ist der einzige Granulosa-Zelltumor unseres Materials, der beiderseitig aufgetreten ist.

Verlauf: Die Patientin wurde 3 Wochen nach der Operation als geheilt entlassen. Die Nachforschungen haben ergeben, daß sie 6½ Monate später in ihrem Heimatort verstorben ist. Die Todesursache ist unbekannt geblieben.

Fall 8. Protokollnummer: 11233/1927, Lydia T., 59 Jahre alt. Menarche mit 15 Jahren, regelmäßig, 3—4 Tage dauernd, schmerzhaft. Letzte Menstruation vor 7 Jahren. 5 normale Partus, 2 Abortus.

Patientin klagt seit einiger Zeit über krampfartige Schmerzen im Unterleib und über unregelmäßige Blutungen.

Befund: Uebermannsfaustgroßer, harter gut beweglicher Uterus. Im Douglas fühlt man einen gänseeigroßen, prallen druckempfindlichen Tumor, der anscheinend von den rechten Adnexen ausgeht.

Operation: Abdominale Uterusexstirpation mit beiden Adnexen.

Operationspräparat: Stark vergrößerter Uterus mit enorm gewucherter Schleimhaut. An Stelle des rechten Ovars findet sich ein beinahe kindskopfgroßer Tumor, der aus markigem bröckligem Gewebe besteht und mit blutig gefärbter Flüssigkeit angefüllt ist.

Histologisch zeigt sich ein teilweise stark zerfallener Tumor. An den gut erhaltenen Randpartien finden wir dichte, regelmäßig geformte Zellmassen mit blassen Kernen. An anderen Stellen sieht man eine Auflockerung des Tumorparenchyms, zahlreiche Bindegewebssepten und beginnende trabekelartige Anordnung der Zellen. Regellos gehen beide Komponenten ineinander über: Streifen wechseln mit Haufen, dunkle mit hellen Partien ab. In den zerfallenen Tumormassen sieht man große Blutungen, unregelmäßig begrenzte Hohlräume, Aufsplitterung der Zellen in einzelne zusammengebackene Haufen und kleinere, netzartige Bildungen. Die Form der Zellen ist hier verschieden, z. T. klein und schmal, so daß das Bild sarkomähnlich wird. Die Uterusschleimhaut zeigt Hyperplasie mit Cystenbildungen. An einer Stelle besteht eine enorme Wucherung der Drüsen mit Eindringen in das Stroma und Mehrschichtung des Epithels: Adenomatöses Carcinom. An anderen Stellen ist die Schleimhaut nekrotisch.

Klinischer Verlauf: Die Patientin wurde 14 Tage nach der Operation als geheilt entlassen. Danach blieb sie 5 Jahre beschwerdefrei. Zunehmende Magenbeschwerden ließen sie dann ein Krankenhaus aufsuchen, welches mir freundlicherweise die Krankengeschichte zur Verfügung gestellt hat. Danach bestand in der Magengegend eine etwa faustgroße Geschwulst, die sich schwer abgrenzen ließ. Die Laparotomie ergab ein inoperables Pankreascarcinom und eine vergrößerte, gestaute Gallenblase; im Becken kein Tumorrecidiv und keine Drüsen. Die Gallenblase wurde in typischer Weise entfernt. Drainage, Bauchnaht. Zunächst glatter Verlauf. Dann zunehmender Ikterus, schlechter Allgemeinstand, Erbrechen, Appetitlosigkeit. 6 Röntgenbestrahlungen. Der Tumor wurde palpatorisch nicht größer, der Ikterus klang ab. Die Patientin wurde 7 Wochen nach der Operation entlassen und ist bald darauf zu Hause verstorben.

Fall 9, Protokollnummer: 11331/1927. Rebecka Sch., 57 Jahre alt (eine Krankengeschichte der Patientin liegt nicht vor).

Patientin hat in letzter Zeit unregelmäßige Blutungen gehabt. Die klinische Diagnose war: Uterus myomatosus und Carcinoma corporis uteri.

Operation: Abdominale Uterusexstirpation mit beiden Adnexen.

Operationspräparat: Uterus myomatosus mit breitbasig aufsitzenden Polypen im Fundus, die z. T. nekrotisch sind. Das rechte, oberflächlich glatte Ovar enthält im Innern einen kirschgroßen, harten, z. T. verkalkten Tumor. Das linke Ovar ist klein, makroskopisch o. B.

Histologisch: Das Ovarialgewebe ist am Rande überall gut erhalten. Im Innern des Tumors findet sich reichlich Bindegewebe in Form von größeren, rundlichen Haufen oder gefäßführenden Strängen, welche

größtenteils hyalin degeneriert und an einigen Stellen verkalkt sind. Zwischen diesen gröberen Partien breiten sich schmalere Stränge teils papillomatös, teils netzartig aus. Die so entstandenen Hohlräume werden von einem lockeren Zellmaterial ausgefüllt und zwar derart, daß fast regelmäßig eine Basalschicht an den Bindegewebsstreifen und -haufen zur Ausbildung kommt, die teilweise cylindrische Formen annimmt. Dazwischen liegen lockere Zellhaufen und Call-Exner'sche Körperchen mit ihrer rosettenartigen Umgrenzungsschicht. Die Kerne haben teils rundliche, teils dreieckige und längliche Formen. Die histologische Struktur ähnelt den von Lecéne beschriebenen Follikulomes lipidiques. Die Schleimhaut zeigt histologisch ein adenomatöses Carcinom. Der Corpuspolyp enthält zahlreiche, teils cystische Drüsen, an denen Bösartigkeit nicht festzustellen ist.

Verlauf: Patientin ist nach der Operation unbekannt ins Ausland verzogen.

Fall 10. Protokollnummer 11659/1928. Emmi P., 57 Jahre alt. Menarche mit 14 Jahren, alle 4 Wochen, 5 Tage dauernd, ohne Beschwerden. Letzte Menstruation vor 5 Jahren. Kein Partus und kein Abortus.

Patientin gibt bei der Erhebung der Anamnese an, seit 4 Jahren geringe Schmerzen im Unterleib zu verspüren; in letzter Zeit sei ab und zu etwas Blut abgegangen.

Untersuchungsbefund: Der Uterus ist retroflektiert, hart und gut beweglich. Vor ihm fühlt man einen beweglichen, überkindskopfgroßen, teigigen Tumor.

Operation: Salpingo-Oophorektomia sinistra.

Makroskopisches Präparat: Kokosnußgroßer Ovarialtumor von markiger Beschaffenheit mit Blutergüssen im Innern.

Histologisch zeigt dieser Tumor in seinem Aufbau ein außerordentlich vielfältiges Bild. Auf einen schmalen, bindegewebigen Randstreifen folgt zunächst unter allmählichem Uebergang eine breitere Schicht von diffusen epithelialen Massen mit meist rundlichen, aufgehellten Kernen. Darauf folgen parallel der Oberfläche immer ein dünner Streifen Bindegewebe und dann ein granulosaähnliches Zellband. Letzteres anastomosiert schließlich mit anderen, so daß ein streifiges, einem kapillaren Netz ähnliches Bild entsteht. Die Zellen zeigen von den Randpartien weiter zur Mitte hin eine auffallende Veränderung. Zunächst noch blaß und rundlich erscheinen sie zentralwärts länglicher und mit stark gefärbten Kernen von zylindrischer Gestalt. Die Zellstränge machen hier den Eindruck als seien sie seitlich zusammengepreßt. Die Anordnung wird dann immer netzartiger; eine scharfe lineare Abtrennung vom Bindegewebe ist nicht zu beobachten. Andere Stellen des Tumors zeigen dagegen ein mehr diffuses, lockeres Parenchym von granulosaähnlichen Zellen, die von Bindegewebssepten in rundliche, alveolenartige Gebiete eingeteilt werden. Innige Verbindung mit dem Bindegewebe und lockere Aneinanderreihung von 8—10 Zellen hintereinander gibt diesen Partien ein fein-trabekuläres Aussehen. In unmittelbarer Nachbarschaft finden sich auch einige typische follikuloide Bildungen, die mit

ihren dichten Tumormassen, kleinen Vakuolen und Anfangsstadien von Call-Exner'schen Körperchen ein ganz anderes Bild bieten als die vorher beschriebenen, überwiegenden Partien trabekulären Charakters.

Verlauf: Mehrere Nachuntersuchungen — die letzte 9 Jahre nach der Operation — ergaben keinen pathologischen Befund.

Fall 11. Protokollnummer: 11808/1928. Margarete M., 51 Jahre alt. Menarche mit 12 Jahren, immer regelmäßig. Letzte Menstruation vor 12 Jahren. Kein Partus, kein Abortus.

Vor 6 Jahren verspürte die Patientin zuerst krampfartige Schmerzen im Unterleib, die mit Meteorismus und einem Druckgefühl in der Blasengegend einhergingen. In letzter Zeit auch ab und zu Atemnot. Wasserlassen und Stuhlgang ohne Besonderheiten. Keine Blutungen mit Ausnahme eines vor 4 Jahren erfolgten geringen Blutabganges, der auf Bäderbehandlung hin aufhörte.

Gynäkologische Untersuchung: Im Hypogastrium ist ein nicht ganz kindskopfgroßer, beweglicher, knolliger Tumor zu tasten

Die Laparatomie ergab eine um 120° stielgedrehte, blaurot verfärbte Ovarialcyste. Da Verdacht auf Malignität bestand, wurde der Uterus mit beiden Adnexen exstirpiert.

Makroskopisches Präparat: Kleiner Uterus mit einem an der Hinterwand breit aufsitzenden Schleimhautpolypen. Das rechte Ovar ist in einen überfaustgroßen Tumor verwandelt, der aus einer großen vielkammerigen und kleinen weintraubenartigen Cysten besteht. Im Durchschnitt zeigt der Tumor an vielen Stellen erweichte, hirnartige Massen.

Mikroskopisch hat der Tumor ein einheitliches Aussehen. Die granulosa-ähnlichen rundlichen Zellen liegen, ohne einen trabekulären oder follikuloiden Aufbau zu zeigen, zerstreut nebeneinander. Hier und da durchziehen breite Bindegewebsstreifen das diffuse Tumorparenchym, mit deren Randpartien sie in enger Verbindung stehen. An manchen Stellen ist eine geldrollenartige Anordnung der Zellen zu beobachten, ohne daß aber ein ausgeprägteres trabekuläres Bild entsteht. Vielfach finden sich Gewebsblutungen und bluterfüllte Hohlräume. Das Endometrium zeigt cystisch polypöse Hyperplasie.

Verlauf: Die Patientin wurde knapp 3 Wochen nach der Operation als geheilt entlassen. Die Nachforschungen haben ergeben, daß sie 8 Jahre später einer Apoplexie erlegen ist. Der eingesehene Sektionsbefund ergab kein Tumorrezidiv und keine Metastasierung in irgend ein Organ.

Fall 12. Protokollnummer: 12118/1929, Rosa Sch., 60 Jahre alt. Menarche mit 16 Jahren, immer regelmäßig, alle 4 Wochen. Menopause vor 13 Jahren. 1 normaler Partus, kein Abortus.

Vor 12 Jahren bekam die Patientin Blasenbeschwerden, welche in häufigerem Wasserlassen und spontanen Urinabgang bestanden. Gleichzeitig bemerkte sie, daß der Leib etwas dicker wurde. Der 4 Jahre später aufgesuchte Naturarzt stellte nach anfänglicher Lichtbügelbehandlung ein Gewächs fest und überwies sie einem Chirurgen, der eine Ope-

ration ablehnte und zu einer Röntgenbestrahlung riet. Sie wurde dann 8 Jahre lang 4—5mal,, zuletzt 10mal jährlich bestrahlt. Da die zuerst verspürte Erleichterung nicht anhielt, der Leib immer dicker wurde und auch Schmerzen im linken Unterbauch, sowie im Kreuz auftraten, suchte die Patientin, nachdem ein konsultierter Gynäkologe zur Operation geraten hatte, unsere Poliklinik auf. Seit 2½ Jahren bestehen außerdem noch unregelmäßige Blutungen, die sich in letzter Zeit verstärkt haben und beinahe ununterbrochen bestehen.

Untersuchungsbefund: Im Bauchraum fühlt man eine mächtige, unregelmäßige, derb-elastische Geschwulst, die bis über den Nabel reicht. Vom vorderen Scheidengewölbe ist der untere Pol des Tumors erreichbar. Der Uterus ist retroflektiert und klein. Der Douglasraum ist frei.

Operation: Abdominale Uterusexstirpation mit beiden Adnexen (der Tumor geht vom rechten Ovar aus und ist mit der Bauchwand innig verwachsen. An vielen Stellen ist das Netz adhärent. Außerdem bestehen Verwachsungen mit dem Darm und Verlötung mit der Radix mesenterii).

Operationspräparat: Die Uterusschleimhaut ist hyperplastisch. An Stelle des rechten Ovars findet sich ein übermannskopfgroßer, vielcystischer Tumor, dessen Wand teilweise bis zu 10 cm verdickt ist, gelbe Farbe und an manchen Stellen markige Beschaffenheit zeigt. Die Cysten enthalten eine teils seröse, teils blutige Flüssigkeit.

Histologisch weist ein Teil der Schnitte vorwiegend in den Randpartien ein Tumorparenchym auf, welches sich aus feinen trabekulären Streifen — mit dem umgebenden Bindegewebe innig verschmolzen — zusammensetzt. Die Bälkchen laufen teils parallel, teils verzweigen sie sich netzartig und splittern sich allmählich in einzelne Zellen auf. Stellenweise bilden sie kleine rundliche Zellhaufen, die weiter zentralwärts nur noch diffuse Struktur aufweisen. Die Bindegewebssepten zeigen in diesen Gebieten einen außerordentlichen Reichtum an kleinsten Gefäßen. Andere Schnitte bestehen aus gleichförmigen diffusen, granulosaähnlichen Zellmassen ohne irgendeine trabekuläre Differenzierung. Mit dem Bindegewebe besteht auch hier enge Verbindung. Die Zellen und Kerne zeigen mannigfaltige Formen: Große und kleine, helle und dunkle wechseln mit rundlichen, langgestreckten und eckigen ab. Der Tumor zeigt also einen teils diffusen, teils trabekulären Aufbau mit Polymorphie und Atypie der Zellen.

Verlauf: 3 Wochen nach der Operation wurde die Patientin entlassen. 2 Jahre später erschien sie wieder in der Klinik mit einem mannskopfgroßen Recidiv. Eine Röntgenbestrahlung lehnte sie wegen einer früher erlittenen Verbrennung ab. Ambulant wurde eine Probeexcision aus der Haut gemacht.

Histologisch bietet die Hautexcision ungefähr dasselbe Bild wie der Ovarialtumor. Nur sind die Zellen von regelmäßigerer rundlicher Form und haben um viele Gefäße eine radiäre Stellung eingenommen.

Ein weiteres Jahr später suchte die Patientin die Röntgenabteilung unserer Klinik auf.

Befund: 3 Liter grünlicher Ascites. Im Bauchraum sind mächtige, höckrige Tumormassen zu tasten. — Die Patientin ist dann nicht mehr erschienen und über ihr weiteres Schicksal war trotz aller Bemühungen nichts mehr zu erfahren.

Fall 13, Protokollnummer: 12811/1930. Helene V., 24 Jahre alt. Menarche mit 12 Jahren, alle 4 Wochen, 6 Tage dauernd, mit mäßigem Blutverlust, ohne Schmerzen. Kein Partus und kein Abortus.

Vor $2^1/_4$ Jahren erlitt die Patientin bei einem Motorradunfall einen Nervenschock. Im Anschluß daran war sie ein halbes Jahr amenorrhoisch. Vor $1^3/_4$ Jahren bekam die Patientin eine Dauerblutung, die 3 Monate später durch eine Curettage behoben wurde. 9 Wochen lang sistierten darauf die Blutungen. Eine darauffolgende 3monatige Dauerblutung hörte erst auf eine neuerliche Ausschabung auf. 5 Wochen später klagte die Patientin über erneuten Blutabgang, der medikamentös mit wenig Erfolg behandelt wurde. Auch ein längerer Aufenthalt in einem Naturheilsanatorium brachte keine Besserung. Jetzt blutet die Patientin seit etwa 4 Monaten wieder dauernd.

Untersuchungsbefund: Uterus klein, retroponiert. Links von ihm ist eine unbestimmte Resistenz zu fühlen. Die rechten Adnexe sind frei. Operation: Exstirpation des Tumors. Curettage.

Operationspräparat: Walnußgroßer, derber, scharf abgegrenzter Tumor mit reseziertem Ovar. Die Schnittfläche ist von buttergelber Farbe und läßt eine Zusammensetzung aus feinen Lappen erkennen.

Histologisch: Der Tumor zeigt ganz überwiegend einen diffusen Charakter. Nur hier und dort finden sich Ansätze zu einem trabekulären Wachstum. Die Tumormassen sind durch breite und sehr zellreiche Bindegewebszüge so aufgeteilt, daß man bei schwacher Vergrößerung und flüchtiger Betrachtung an einen Schnitt durch einen Lymphknoten erinnert wird. In den lymphfollikelähnlichen Bildungen liegen die Zellen ganz unregelmäßig durcheinander, teils wirbelartige Stränge bildend, teils locker verteilt. Ueberall sieht man eine enge Verflechtung mit dem umgebenden Stroma. Auffallend und in unseren Fällen nur einmal vorkommend ist folgender Befund:

Meist in der Mitte dieser Gebilde, manchmal auch irgendwo im Tumorparenchym, wo die beschriebene Aufteilung nicht so streng ausgebildet ist, finden sich Zellansammlungen besonderer Art. Das Protoplasma ist vermehrt, zeigt deutlich hellrote Färbung und eine mehr oder weniger ausgeprägte Abgrenzung gegen die anderen Zellen. Die Kerne haben regelmäßigere und rundlichere Formen. Diese Veränderung der Zellen entspricht der Luteinisierung der physiologischen Granulosa im Ovarium. Die Beschreibung dieser luteinösen Zellen erfolgt hier nur nach rein morphologischen Gesichtspunkten und besagt nichts über die Funktion der Zelle, nämlich Corpus luteum-Hormon zu bilden (Klaften). In der Literatur (Schiller, Habbe) wird bei diesen seltenen Formen bemerkt, daß man nicht unterscheiden könne, ob es sich um luteinisierte Granulosa- oder Theka-Zellen handele. — Die Uterusschleimhaut zeigt

Proliferationsphase mit einigen cystischen Drüsen. Die Stromazellen sind nicht decidual verändert.

Die Nachuntersuchung — 7 Jahre nach der Operation — ergab folgenden Befund: Der Uterus ist klein und nach rechts verlagert. Die Periode ist regelmäßig. Keine Schwangerschaft. (Patientin ist unverheiratet).

Fall 14. Protokollnummer 13025/1931. Minna Sp., 45 Jahre alt. Menarche mit 18 Jahren, alle 4 Wochen, 8 Tage dauernd. 7 Partus, 4 Abortus.

Vor 6 Jahren ist die Patientin aus Gründen, die nicht in Erfahrung zu bringen waren, bestrahlt worden. Seitdem war sie bis vor etwa 4 Monaten amenorrhoisch. Seit dieser Zeit traten wieder regelmäßige, aber ziemlich schwache Blutungen auf. Während der Periode hatte die Patientin sehr heftige Schmerzen im Kreuz und Unterleib, die in die Beine ausstrahlten. Letzte Menstruation vor 10 Tagen.

Untersuchungsbefund: Der Uterus ist ziemlich groß und nach rechts hinten verdrängt. Oberhalb seines Fundus fühlt man einen beweglichen, mit ihm scheinbar in Zusammenhang stehenden, kokosnußgroßen, cystischen Tumor.

Operation: Salpingo-Oophorektomia unilateralis per laparatomiam. (Der Tumor ist um 3mal 180° stielgedreht).

Operationspräparat: Der Ovarialtumor von 15 : 13 : 10 cm Größe besteht aus einer faustgroßen cystischen Partie mit angedeuteten Septen und einer 2. Cyste, deren verdickte Wand gelblich gefärbt ist und an einer Stelle eine solide markige Partie aufweist. Die Tube ist makroskopisch o. B.

Histologisch setzt sich der Tumor aus kleinen, regelmäßig geformten, rundlichen Zellen zusammen, die meistens trabekuläre, seltener diffuse und follikuloide Formen bilden. Die ersteren Partien zeichnen sich durch große Dichte, stellenweise stark hervortretende scharfe Abgrenzung vom Bindegewebe und durch Bildung einer eng stehenden Grenzschicht aus. Bisweilen finden sich gequollene Zellen mit erkennbaren Kernresten. Dieselbe Struktur herrscht auch größtenteils in den Cystenwänden vor. Die mehr diffusen Partien fallen durch blasseres Aussehen, besonders ihrer Kerne, auf. Die innige Verbindung mit dem vorhandenen spärlichen Bindegewebe ist hier überall gewahrt. An manchen Randgebieten sieht man noch ausgesprochen follikuloide Bildungen, deren Hohlräume von einem ein- bis mehrschichtigen granulosaähnlichen Zellband ausgekleidet sind und oft blutig-seröse Flüssigkeit enthalten.

Verlauf: Die Patientin wurde 3 Wochen nach der Operation entlassen. Die letzte Nachuntersuchung, 6 Jahre später, ergab keinen pathologischen Befund. Seit der Operation Menopause.

Fall 15. Protokollnummer 13149/1931. Marie J., 57 Jahre alt. Menarche mit 16 Jahren. Menopause seit 5 Jahren. 7 Partus, kein Abortus.

Seit etwas über 1 Jahr bestehen bei der Patientin unregelmäßige Blutungen. Der behandelnde Arzt verschrieb Tropfen und riet, gleichzeitig zur Operation. Eine 6 Monate später von einem anderen Arzt vorgenommene Ausschabung befreite die Patientin für 4 Monate von ihren Beschwerden. Seit $^1/_4$ Jahr treten wieder Blutungen auf, die sich während einer Grippeerkrankung verstärkten.

Untersuchungsbefund: Hellrote Blutung aus dem Cervikalkanal. Der Uterus ist etwas plump, anteflektiert, beweglich. Die Adnexe sind frei.

Probecurettage: Starke Schleimhauthyperplasie mit z. T. cystischen Drüsen. (Verdacht auf Ovarialtumor).

Operation (5 Tage später): Vaginale Uterusexstirpation mit den rechten Adnexen.

Makroskopisches Präparat: Verdicktes Corpus uteri. In dem rechten Ovar ein 2 : 2 cm großer, gelbrötlich gefärbter Tumor.

Histologisch findet sich ein ähnliches Bild wie in unserem Fall 6. Zahllose große und kleine, rundlich bis oval geformte Follikelbildungen mit zahllosen Vakuolen, in deren Innern sich eine homogen gefärbte Substanz befindet, geben dem Tumor ein charakteristisches Aussehen. Außer einer schmalen Rindenzone von Ovarialgewebe findet sich im Innern der Geschwulst nur wenig gefäßführendes Bindegewebe. Die follikelähnlichen Bildungen sind vielfach cystisch degeneriert, mit Detritusmassen angefüllt und zeigen nur noch eine schmale basale Auskleidungszone, die in ihrem Bau zunächst an das kubische Epithel eines serösen Kystoms erinnert. Bei stärkerer Vergrößerung findet man jedoch keine Epithelgrenzen und keine einheitliche Begrenzungslinie zum Lumen hin; vielmehr sind die ausgekleideten granulosa-ähnlichen Zellen unregelmäßig geformt und ragen mit ihren Protoplasmafortsätzen in das Lumen hinein. Im Uterispräparat konnte noch an einigen Stellen ein Hineinragen der Drüsen in die Muskulatur beobachtet werden.

Verlauf: Die Patientin wurde 3 Wochen später geheilt entlassen. Eingezogene Erkundigungen haben ergeben, daß sie 5 Jahre nach der Operation einem Schlaganfall erlegen ist. In der Zwischenzeit ist sie vollkommen gesund und beschwerdefrei gewesen.

Fall 16. Protokollnummer: 14450/1933. Martha L., 47 Jahre alt. Menarche mit 15 Jahren, regelmäßig, alle 4 Wochen, 6—7 Tage dauernd, ohne Beschwerden. Letzte Periode vor 5 Jahren. 2 normale Partus, kein Abortus.

Vor 10 Wochen bekam die Patientin plötzlich eine sehr starke Blutung mit gleichzeitigen Kreuz- und Rückenschmerzen. Auf Tropfenmedikation hin ließ dieselbe etwas nach; sie besteht aber jetzt noch, bloß schwächer. In der letzten Zeit hat die Patientin 10 Pfund an Gewicht abgenommen; außerdem verspürte sie einen leichten Harndrang und mußte nachts zum Wasserlassen aufstehen.

Gynäkologischer Befund: Portio glatt, geringe Blutung aus dem Collum. Der Cervikalkanal ist für einen Finger durchgängig; bis zum inneren Muttermund findet sich überall glatte Schleimhaut. Der Uterus ist klein, hart und von einem rechtsseitigen, weichen, kokosnußgroßen

Ovarialtumor, der ziemlich beweglich ist, nach links verdrängt. Die linken Adnexe sind frei.

Operation: Abdominale Uterusexstirpation mit beiden Adnexen.

Operationspräparat: Der Uterus, dessen Schleimhaut polypös gewuchert ist, hat eine Fundus-Portiolänge von 10,5 cm. Beide Tuben sind offen. Das linke Ovar von 5 cm Längsdurchmesser enthält eine erbsengroße Cyste mit gallertigem Inhalt, deren Wand an einer Stelle eine fein-papilläre Beschaffenheit zeigt. An der linken Tube finden sich sehr kleine, weißliche Cysten. Das rechte Ovar ist in einem 13 : 12 : 7 cm großen Tumor mit leicht gebuckelter Oberfläche verwandelt. Auf dem Einschnitt zeigt er markige Beschaffenheit und ein buntes, teils gelbes, teils rotes Colorit.

Histologisch: Ueberwiegend besteht eine Ausdifferenzierung der Zellen zu trabekulären Formen hin. Längere und kürzere, plumpe Zellbalken wechseln mit runden und halbmondförmigen ab. Dazwischen liegt teils ein mit dem Tumorparenchym eng verflochtenes Bindegewebe, teils ein System von feinen Spalträumen, die den Formen der Bälkchen parallel laufen, darüber hinaus aber untereinander anastomosieren, so daß ein eigenartiges, schlangen- und girlandenförmig gewundenes Bild diesem Tumor sein Gepräge gibt (Moiré-Form). Die Zellen sind hier unregelmäßig, eckig und zusammengepreßt. In den mehr diffusen Partien des Tumors sieht man manchmal schon Ansätze zur Ausbildung trabekulärer Formen. Die Zellen haben hier noch ziemlich rundliche Formen. An manchen Stellen bemerkt man kleine Vakuolen mit Kerntrümmern und vereinzelt Anhäufungen von Fettzellen. Ausgedehnte Gebiete des Tumors sind nekrotisch mit entzündlichen Infiltrationen an den Randpartien; die Uterusschleimhaut zeigt Hyperplasie mit einigen cystischen Drüsen. Das linke Ovar und die linke Tube lassen außer kleinen Cysten, die mit einem ein- bis zweischichtigen Epithel ausgekleidet sind, keine Besonderheiten erkennen.

Die Nachuntersuchung, 4 Jahre nach der Operation, ergab außer geringen Verwachsungsbeschwerden keinen Anhalt für ein Rezidiv oder Metastasen.

Fall 17. Protokollnummer: 14541/1933. Marie G., 41 Jahre alt. Menarche mit 12 Jahren, alle 4 Wochen, 3—4 Tage dauernd. 2 normale Geburten.

Vor etwa 3 Jahren beobachtete die Patientin zuerst Metrorrhagien, die aber bald wieder aufhörten. Anschließend blieb die Periode bis vor $^3/_4$ Jahren aus. Seit dieser Zeit hatte die Patientin wieder unregelmäßige Blutungen, die alle 7—8 Wochen auftraten und 3—4 Tage dauerten. Bei der Aufnahme gibt die blasse und stark geschwächte Frau an, daß sie seit 7 Tagen unaufhörlich blute; außerdem verspüre sie leichte Rückenschmerzen und etwas verstärkten Harndrang. An Gewicht habe sie nicht abgenommen.

Die gynäkologische Untersuchung ergab eine geringe hellrote Blutung aus der Portio, einen kleinen, harten, stark nach vorn hinter die Symphyse gedrängten, dextroponierten Uterus. Hinter der Gebärmutter

ist ein fast kindskopfgroßer, cystischer Tumor im Douglas fixiert, der anscheinend von den linken Adnexen ausgeht.

Operation: Exstirpation der linken Adnexe.

Operationspräparat: Doppeltfaustgroßer, oberflächlich glatter Tumor von teils solider, teils cystischer Beschaffenheit. Beim Einschneiden entleert sich reichlich blutige Flüssigkeit.

Histologisch zeigt das Präparat große Aehnlichkeit mit dem eben beschriebenen Fall 16. Auch hier wechseln die trabekulären, wirbelartigen Bilder mit mehr diffusen Partien ab. In den Randgebieten ist oft eine wellenartige Anordnung der Zellbänder zu beobachten. Stellenweise sieht man Vakuolen und eine radiäre Stellung der Tumorzellen um einige Gefäße. Die Zellkerne zeigen kräftige Färbung und ziemlich regelmäßigen Bau. Die Cystenwand zeigt dieselbe Struktur wie der solide Tumorteil. — Eine Woche nach der Operation wurde eine Probecurettage vorgenommen, die histologisch Intervall-Schleimhaut ergab.

Verlauf: Nach 3wöchigem Krankenlager wurde die Patientin als geheilt entlassen. Die Nachuntersuchung, 3½ Jahre nach der Operation, ergab folgenden Befund: Uterus anteflektiert, rechte Adnexe o. B. Kein Recidiv, keine Metastasen. Geringe Schmerzen im Rücken. Die Periode tritt wieder normal auf, alle 3 Wochen, 3 Tage dauernd.

Fall 18. Protokollnummer: 15319/1935. Minna H., 54 Jahre alt. Menarche mit 14 Jahren, alle 4 Wochen, 8 Tage dauernd, mit ziemlich starkem Blutverlust. 2 Zangengeburten, kein Abortus.

Im Anschluß an die vor 25 Jahren erfolgte 2. Geburt trat ein Gebärmuttervorfall auf, der durch Einlegen eines Ringes zunächst behoben wurde. Eine vor 10 Jahren zur Beseitigung des Prolapses empfohlene Operation wurde abgelehnt. Seit einem halben Jahr läßt sich der Vorfall nicht mehr durch Einlegen eines Pessares zurückhalten. In den letzten Jahren ist außerdem der Leib angeschwollen; gleichzeitig besteht seit den letzten Monaten eine beträchtliche Gewichtsabnahme. Seit 14 Jahren ist die Periode unregelmäßig, mit Pausen bis zu einem halben Jahr. Letzte Menstruation vor 1 Jahr.

Untersuchungsbefund: Abdomen durch einen quer-ovalen, harten, glatten und beweglichen Tumor von Größe und Form eines Rugby-Fußballs mächtig vorgewölbt. Prolapsus uteri.

Operation: Abdominale Uterus-Exstirpation mit beiden Adnexen. (Im Bauchraum reichlich Ascites). Promontorio-Fixation der Scheide.

Operationspräparat: Die Fundus-Portiolänge des Uterus beträgt 15 cm. An Stelle des rechten Ovars findet sich ein gebuckelter, außen glattwandiger Tumor von 24 cm Länge, 15 cm Breite und 20 cm Dicke. Auf dem Längsschnitt bietet er ein abwechslungsreiches Bild: Zwischen markigen Partien von gelber Farbe sind zahlreiche erbsen- bis pflaumengroße Cysten eingesprengt, die durch bindegewebige Septen voneinander getrennt sind.

Histologisch fällt der fortgeschrittene Zerfall des Tumors auf. Ueberall, in den Randpartien, in den bindegewebigen Septen sieht man

ausgedehnte nekrotische Herde und Blutungen ins Gewebe. Die noch erhaltenen Tumoranteile zeigen überwiegend diffusen Charakter. Nur manchmal sind Ansätze zu einer trabekulären Differenzierung vorhanden. Das Zellmaterial zeigt ziemlich regelmäßige rundliche Formen; zerstreut finden sich kleine, blasig aufgetriebene Zellen, Call-Exner'sche Körperchen mit rosettenartiger Randstellung der Kerne und bisweilen noch eine ebensolche Anordnung um Gefäßlumina. Die Untersuchung des Endometriums ergab eine glandulär-cystische Hyperplasie. Das linke Ovar zeigt kein Tumorgewebe.

Verlauf: Die Patientin wurde 3 Wochen nach der Operation entlassen. Die letzten Nachuntersuchungen haben keinen pathologischen Befund ergeben.

Fall 19. Protokollnummer: 15775/1936. Anna Sch., 48 Jahre alt. Menarche mit 17 Jahren. Bis zum 25. Lebensjahr regelmäßig, ohne Beschwerden. Eine normale Geburt im Alter von 26 Jahren; kein Abortus.

Die Periode verlief bei der Patientin vom 25. bis 30. Lebensjahr vollkommen unregelmäßig. Die nächsten 10 Jahre hatte sie überhaupt keine Menses. Nach Lichtkastenbehandlung traten kurze Zeit wieder unregelmäßige Blutungen auf. Die Regel blieb dann wieder bis zum 45. Lebensjahre aus. Von der Zeit an bis heute litt die Patientin unter Unregelmäßigkeit der Periode, die sich seit etwa 1 Jahr zu dauernder geringfügiger Blutung mit zeitweise starken Schüben steigerte. Vor 2 Tagen trat eine sehr starke Blutung auf, die der hinzugezogene Arzt durch Verordnung von Pillen langsam zum Stehen brachte.

Untersuchungsbefund: Der Cervikalkanal ist weit offen und nimmt einen Finger bequem auf. In ihm ist der untere Pol eines fast fingerdicken Polypen tastbar. Der frei bewegliche Uterus ist anteflektiert, weich und groß. Der Douglas ist ausgefüllt von einem etwa faustgroßen, cystischen Tumor, der von den linken Adnexen ausgeht.

Operation: Exstirpation des Uterus mit beiden Adnexen.

Operationspräparat: 9 cm langer Uterus mit zerfallenen Massen im Cavum. Im linken Ovar findet sich ein glattwandiger, gänseeigroßer Tumor, der außen mit gestielten, haselnußgroßen Auflagerungen bedeckt ist. Die Wand der Geschwulst ist an einer Seite stark verdickt. Im Innern finden sich Erweichungscysten mit lockeren Gewebsmassen. Das rechte Ovar weist kleine Serosacysten auf.

Histologisch ist auffallend das Vorkommen von Riesenzellen. An vielen Stellen des Tumors finden sich in dem aufgelockerten, von zahlreichen feinen Bindegewebszügen durchquerten Stroma Zellen eingestreut, deren Kerne — teils 2—3, teils 6—8 — kleinere und über das normale Maß hinausgehende, größere, runde, eckige und längliche Formen zeigen. An manchen Randpartien sieht man eine vollkommene Aufsplitterung der Zellen in kleine Trümmer. Andere Stellen des Tumors mit dichterem diffusen Gewebe zeigen außer den Riesenzellen auffallend viele blasige Kerne mit etwas gleichmäßigeren Zellelementen. Andere Teile des mikroskopischen Präparates lassen schließlich zahlreiche derbe bindegewebige Züge erkennen, die kreuz und quer ver-

laufen und kleinere Haufen von granulosa-ähnlichen Zellen in sich einschließen, die hier ziemlich regelmäßige Formen zeigen. Seltener sind Ansätze einer trabekulären Struktur zu beobachten. Ausgesprochene Abgrenzung gegen das Bindegewebe ist nirgends zu erkennen. Im Gesamtbild haben wir einen Tumor von überwiegend diffusem Charakter mit stellenweise häufigem Auftreten von Riesenzellen vor uns. Das Corpus uteri zeigt ein adenomatöses Carcinom und noch einige Stellen mit glandulär-cystischer Hyperplasie.

Verlauf: 2½ Wochen nach der Operation bekam die Patientin eine 8tägige Röntgenstrahlung. Entlassungsbefund: Im kleinen Becken strangförmige Narben beiderseits von der Beckenwand zum Rectum ziehend. Sonst o. B. Eine Nachuntersuchung ergab keinen pathologischen Befund.

Fall 20. Protokollnummer: 15827/1936, Alwine N., 49 Jahre alt. Menarche mit 12 Jahren, regelmäßig, alle 4 Wochen. 3 Fehlgeburten. Letzte Menstruation vor 3 Jahren.

Vor 1 Jahr ist bei der Patientin nach einer heftigen Aufregung die Periode angeblich wieder aufgetreten. Die Menses (?) waren regelmäßig, bis vor 3 Monaten zunächst eine 14 Tage, dann eine 3 Wochen dauernde Blutung auftrat. Begleiterscheinungen: Leichte ziehende und stechende Schmerzen im linken Unterbauch; sonst völliges Wohlbefinden.

Untersuchungsbefund: Der Uterus ist nach rechts verdrängt durch einen tennisballgroßen, beweglichen Ovarialtumor von cystischer Konsistenz.

Operation: Exstirpation beider Adnexe.

Präparat makroskopisch: Faustgroßer, glattwandiger Tumor vom linken Ovar ausgehend; im Innern zeigen sich weiche, gelblich gefärbte Gewebspartien.

Histologisch zeigen die meisten Partien trabekulären Aufbau. Breite Zellbänder, die vielfach Verbindungen untereinander eingehen und so ein netzförmiges Aussehen gewinnen, enthalten im Innern größere — oft von einer dichteren Randschicht eingefaßte — Hohlräume, die z. T. von Zell- und Bindegewebsresten, vermischt mit blasig aufgetriebenen Kernen ausgefüllt sind. Andere Teile zeigen schmalere, in enger Verflechtung mit dem Bindegewebe stehende Balken und viele Vakuolen. Einige Stellen erinnern an die in den Fällen 16 und 17 beschriebene moiré-artige Zeichnung. In anderen Schnitten herrschen die diffusen Partien mit zerstreuten zahlreichen Call-Exner'schen Körperchen vor.

Verlauf: Die Patientin steht seit ihrer Entlassung dauernd unter der Kontrolle der Klinik. Ein pathologischer Befund hat sich bisher nicht erheben lassen.

Fall 21. Protokollnummer: 15872/1936. Elisabeth F., 62 Jahre alt. Menarche mit 13½ Jahren, immer regelmäßig. Menopause seit 10 Jahren. Eine normale Geburt, kein Abortus.

Seit 1 Jahr bemerkte die Patientin ein langsames Dickerwerden ihres Leibes. Vor 6 Monaten begab sie sich in die Behandlung eines

Homöopathen. Sie fühlte sich aber immer schwächer und nahm 20 Pfd. an Gewicht ab. Sonstige Beschwerden waren Obstipation und leichter Brechreiz.

Gynäkologischer Befund: Ueberfußballgroßer, prall elastischer Tumor mit unregelmäßiger Oberfläche. Fortsätze der Geschwulst erstrecken sich bis ins kleine Becken.

Operation: Abdominale Uterusexstirpation mit beiden Adnexen.

Operationspräparat: Uebermannskopfgroßer, intraligamentär entwickelter und mit der Tube verwachsener Ovarialtumor. Die Geschwulst ist mehrkammerig und zeigt außen eine mit zahlreichen adhärenten Membranen bedeckte, aber sonst glatte Wand. Die Kammern sind mit bräunlicher Flüssigkeit gefüllt; die Innenwände sind mit bröckeligen Massen belegt.

Histologisch zeigt der Tumor sehr viel zerfallendes und nekrotisches Gewebe. Die noch übrig gebliebenen, gut erhaltenen Tumorgebiete bestehen aus rundlichen, regelmäßig geformten Zellen nach Aufbau und Art der normalen Granulosa. Trabekuläre und follikuoide Formen kommen nicht zur Beobachtung. Ueberall sind die Zellen locker, syncytiumartig aneinander gefügt, ohne Grenzlinien erkennen zu lassen. In den nekrotischen Randbezirken zeigen sich einige dichtere dunkler gefärbte Zellhaufen und zahlreiche blasig gequollene Kerne. Eine in der Wand des Ovars gelegene Stelle läßt papillomatösen Aufbau erkennen; gefäßführende Bindegewebsbalken mit trabekelartigen Ausläufern nach beiden Seiten zeigen letztere dicht besetzt mit granulosaähnlichen Zellen. Die Uterusschleimhaut ist an einigen Stellen niedrig, atrophisch, an anderen höher mit Cystenbildungen: Umschriebene Hyperplasie.

Verlauf: 3 Wochen nach der Operation wurde die Patientin noch Röntgen-nachbestrahlt. Die Nachuntersuchung ergab keinen pathologischen Befund.

Bemerkenswerte Tatsachen aus den eben beschriebenen Fällen sollen nun unter einzelnen Gesichtspunkten zusammengefaßt werden, um entweder schon allgemein bekannte Ergebnisse auf dem Gebiet der Granulosa-Zelltumorforschung zu bestätigen, oder um strittige Punkte näher zu beleuchten, oder um — soweit es möglich ist — neue Gesichtspunkte zu bringen.

Das Alter der Patientinnen schwankt zwischen dem 24. und 62. Lebensjahr. Fälle im Kindesalter mit den klinischen Erscheinungen der Pubertas praecox, die in der Literatur häufiger beschrieben worden sind (Nowak u. a.), kamen in der Charité-Frauenklinik nicht zur Beobachtung. Das Durchschnittsalter unserer Patientinnen ist infolgedessen sehr hoch, es beträgt nämlich etwas über 52 Jahre.

Die Verteilung auf die einzelnen Altersgruppen ist aus der beigefügten Tabelle ersichtlich.

Alter:	Zahl:	Postklimakterische Frauen:	Unregelmäßige Blutungen:	Hyperplasie d. Endometriums:	Uterus Hypertrophie;	Uterus nicht untersucht;
20—40	1	—	1	1	—	—
41—45	2	—	1	—	1	2
46—50	6	2	6	2	2	4
51—55	2	2	1	2	1	—
56—60	6	6	6	3	2	1
61—65	4	4	3	3	1	1
	21	14	18	11	7	9

Danach sind 85,7 % über 45 Jahre alt. Frauen im mittleren Alter wurden seltener von dieser Tumorart befallen. Infolge des hohen Durchschnittsalters ist es auch nicht verwunderlich, daß 14 Frauen, das sind 66,6 % sich in der Menopause befanden. Andere Autoren geben hier viel niedrigere Prozentzahlen an, z. B. Geist 48,8 %, Klaften 42,5 %.

Das wichtigste Symptom, welches immer vorhanden und als Ursache der unregelmäßigen Blutungen anzusehen ist, ist die meist in Form der glandulär-cystischen Hyperplasie auftretende Hypertrophie des Endometriums. Hervorgerufen wird sie durch die Follikel-Hormonproduktion der Tumorzellen. Nur ist die Proliferationsphase hier infolge ständig gleichbleibender langdauernder Bildung von Follikelhormon oft viel stärker ausgebildet. Bei Kindern und Greisinnen soll das Auftreten einer Hyperplasie zusammen mit Metrorrhagien geradezu pathognostisch für das Bestehen eines Granulosa-Zelltumors sein (Kleine). Jedoch sind auch bei geschlechtsreifen und bei Frauen in der Menopause bindegewebige Ovarialtumoren (Fibrome, Sarkome, Thekazelltumoren) beschrieben worden (R. Meyer, Wehse, Frankl, Huber), die auch eine glandulär-cystische Hyperplasie der Uterusschleimhaut und Blutungen aufwiesen. Eine Erklärung hierfür ist nicht mit Sicherheit zu geben. Einmal käme eine Hormonproduktion

der Tumoren selbst in Frage (Huber), die von Frankl abgelehnt wird; letzterer erklärt die Blutungen als Folge einer mechanischen Stauung. Demgegenüber berichtet R. Meyer bei seinen Fällen, daß die Größe der Geschwülste nicht ausreichend gewesen wäre, um einen mechanischen Einfluß auszuüben, insbesondere hyperämisierend auf den Uterus einzuwirken. Er wirft die Frage auf, ob nicht diese Tumoren ursprünglich Granulosa-Zellblastome gewesen wären, die sich im Laufe der Zeit unter Verlust ihres Parenchyms in Fibrome bzw. in Sarkome umgewandelt hätten. Auf das sarkomähnliche Aussehen ist schon oft hingewiesen worden (Nowak, Schiller u. a., eigener Fall 8).

Aus der pathologisch-proliferierten Schleimhaut kommt es dann infolge bestimmter Eigenarten der Gefäßstruktur und partieller Nekrosen, die durch Thrombosen und Infarkte entstanden sind, zu den oft langandauernden, manchmal ganz unregelmäßigen und heftigen Blutungen. Es ist derselbe Vorgang wie bei der Follikelpersistenz (R. Meyer, Schröder, Neumann, Habbe), bei der infolge des Absinkens der übermäßigen Follikel-Hormonproduktion eine Nekrotisierung der Kapillaren der proliferierten Funktionalis vor sich geht (Kehrer). Daneben kommen als Blutungsursache aber auch Corpuspolypen und bösartige Geschwülste des Uterus, die gleichzeitig bestehen, in Betracht. Ueber 4 solcher Fälle habe ich oben berichtet.

Von unseren 21 Patientinnen hatten wir bei 12 Gelegenheit, den Uterus mitzuuntersuchen. In 11 Fällen bestand eine glandulär-cystische Hyperplasie des Endometriums, in einem Fall ließ ein adenomatöses Carcinom nichts mehr davon erkennen (vgl. auch Tabelle).

Das klinisch hauptsächlich in Erscheinung tretende und die Hauptklage der Patientinnen bildende Symptom ist das Bestehen von atypischen Blutungen an Stelle des normalen Zyklusablaufs und in der Menopause. Die Menstruationsanomalien äußern sich in Amenorrhoen, Menorrhagien, die teils für sich allein, teils kombiniert auftreten. Der Wechsel von zeitweiser Amenorrhoe und unregelmäßigen Blutungen wird durch die Hormonproduktion der Granulosa-Zellen des Tumors und ihre Wirkung auf den

Hypophysenvorderlappen erklärt. Fraglich ist, inwieweit der normale Funktionsablauf des gesunden Ovars der anderen Seite durch die pathologische Hormonabsonderung beeinflußt wird.

Von unseren 7 Patientinnen im geschlechtsreifen Alter, welches man manchmal nicht mit Sicherheit infolge der langanhaltenden kontinuierlichen Blutungen feststellen kann, litten 2 an kurzdauernden Metrorrhagien im Anschluß an die letzte Periode, 2 an einige Jahre dauernden unregelmäßigen Blutungen mit größeren Pausen, die teils durch Curettagen bedingt waren, 2 an lange anhaltenden Amenorrhoen — 2, 5 und 10 Jahre — mit sich daran anschließenden Dauerblutungen aus dem Genitale. Die möglichen Erklärungen hierfür sind schon in der Einleitung bei der Besprechung der Hormonwirkung der Tumorzellen gegeben worden. Ein Fall ist besonders geartet. 6 Jahre vor der Operation wurde die Frau aus unbekannten Gründen bestrahlt. Sie war damals 39 Jahre alt, hatte 7mal geboren und 4mal abortiert. 4 Monate vor der Operation bekam sie wieder regelmäßige Blutungen, die sich auch an dem zu erwartenden Termin nach der Operation noch einmal einstellte. Dann blieben sie aus. Interessant ist nun zweierlei: Einmal das Auftreten eines Granulosa-Zelltumors nach einer Bestrahlung, wie es schon beschrieben worden ist (Schiller u. a.), und zweitens das regelmäßige Wiederauftreten von Blutungen. Letzteres hat Nowak öfters beobachten und dann nicht von einer echten Regel unterscheiden können. Er führt dies auf einen periodisch wiederkehrenden Abfall des Follikulinspiegels zurück, dessen Höhe durch die Hypophyse gesteuert wird. Eine Hemmung durch die letztere tritt dann ein, wenn die Follikulinproduktion und -Anreicherung durch das Ovarialblastom eine gewisse Schwelle überschritten hat. Dadurch fällt die hormonale Förderung weg und ein plötzlicher Absturz in der Follikulinproduktion tritt ein, der die Blutung aus dem Endometrium veranlaßt. Aehnliches konnten wir noch in einem anderen Fall beobachten, bei dem die seit 2 Jahren in der Menopause befindliche Patientin anfangs ein regelmäßiges Wiederauftreten der Blutungen bemerkte und für eine normale Menstruation hielt. Doch kann man diese

Blutungen nicht mit der normalen Periode gleichsetzen, da die Ausbildung einer prägraviden Schleimhaut mit Deciduа-Bildung fehlt (R. Meyer) (in unseren beiden Fällen ist der Uterus nicht untersucht worden). Nur in seltenen Fällen wurde dieses Stadium gefunden (Arnold, Körner und Mathias, Klaften, Dworzak).

Die anderen 14 post-klimakterischen Frauen hatten bis auf 2 alle unregelmäßige Blutungen zu verzeichnen. Bei diesen beiden, die sich seit 8 und 10 Jahren in der Menopause befanden, war aber gleichzeitig eine glandulär-cystische Hyperplasie festgestellt worden; es handelte sich also hier um die amenorrhoische Phase in der Menopause, die durch die Untersuchung der Uterusschleimhaut zu Tage getreten ist. Die anderen 12 Frauen hatten ihre letzte Periode vor 25, 15, 13, 11, 7, 5, 5, 5, 3, und 1 Jahren und eine vor $2^1/_2$ Monaten gehabt. In einem Fall ist der Zeitraum unbekannt geblieben.

Zusammenfassend ist zu sagen: Von 21 Patientinnen bestanden bei 18 unregelmäßige Blutungen, 3 Frauen waren amenorrhoisch und bei 2 von diesen ließ sich eine glandulär-cystische Hyperplasie des Endometriums feststellen, einmal ist der Uterus nicht untersucht worden.

Eine weitere hormonale Wirkung der Granulosazellen auf den Uterus äußert sich in einer Hypertrophie des Myometriums (Habbe, Huber, Wolff und Kaminester; letztere stellen dabei eine diagnostische Trias auf: Hyperplasie des Endometriums mit prolongierter Vaginalblutung, vergrößerter Uterus und Ovarialtumor). In unseren Fällen wurde teils bei der Besichtigung des makroskopischen Präparates, teils bei der gynäkologischen Untersuchung 7mal eine vergrößerte Gebärmutter festgestellt. In 3 Fällen wurde der Uterus als klein, in den übrigen als von normaler Größe befunden.

Ebenfalls als Reaktion des Uterus auf die Hormonproduktion der Tumorzellen werden endometrioide Wucherungen beschrieben (Huber, Neumann, Schiffmann, Kermauner, Plate, Tietze, Klaften, Kleine u. a.). Dieser Befund kann in 2 von unseren Fällen bestätigt werden. Allerdings ist die Endometriosis nicht sehr ausgesprochen, sondern zeigt sich nur in einem stellenweise ge-

ringen Eindringen der Drüsen in die Muskulatur, also einem Vorgang, den wir unter Berücksichtigung des Alters der Patientinnen keinesfalls mit den Granulosa-Zelltumoren in einen ursächlichen Zusammenhang bringen können.

Aus der Tatsache, daß das Follikelhormon auf die Brustdrüsen und das Epithel der Müllerschen Gänge einen wachstumsanregenden Einfluß ausübt (Zondek) und infolgedessen auch die Tube einheitlich mit dem Endometrium auf den hormonalen Reiz reagiert, ergeben sich auch bei den Granulosazelltumor-Trägerinnen ähnliche Veränderungen (Tietze, Kleine, Neumann). Proliferationen der Tubenschleimhäute und Hyperplasien der Brustdrüsen sind in unseren Fällen nicht beobachtet worden.

Was den Ovarialtumor selbst anbelangt, so schwankt sein Umfang zwischen Kirschkern- und Mannskopfgröße, bisweilen sogar darüber hinaus. Die kleinen Formen werden entweder als Zufallsbefund entdeckt, oder eine Probecurettage gibt Anlaß zu der Annahme eines Tumors mit hormonalem Einfluß auf die Uterusschleimhaut.

Die Farbe der markigen und solideren Partien der Granulosa-Zelltumoren ist oft gelblich. In diesem ausgesprochenen Farbton fanden wir 9 Blastome vor, während die anderen ein wenig charakteristisches und nicht näher zu bezeichnendes Colorit boten.

Die Konsistenz der Tumoren ist wechselnd. Ueberwiegend solide Geschwulstmassen fanden wir in 8 Fällen; Bezeichnungen wie markig oder hirnartig, seltener hart sind hier angebracht. Von den restlichen 13 Tumoren haben wir 9 als teils solide, teils cystisch bezeichnet, während die anderen 4 Fälle von überwiegend cystischem Bau waren. Hierbei sind auch die Uebergangsformen zwischen den 3 gewählten Einteilungsarten miteingerechnet. Die Cystenwände lassen mikroskopisch größtenteils Bestandteile des Haupttumors erkennen. Die Farbe der in den Cysten enthaltene Flüssigkeit ist verschieden und läßt durch häufige Blutbeimengungen keine nähere Bezeichnung zu.

Stieldrehungen konnten bei 2 Patientinnen festgestellt werden und zwar einmal um 120 und das andere Mal um 540 °.

Adhäsionen kamen bei den Operationen 3mal zur Beobachtung. In 2 Fällen davon bestanden gleichzeitig Metastasen; der andere Fall zeigte keine Besonderheiten.

Ascites hatten 2 Patientinnen; bei einer davon trat der Hydrops der Bauchhöhle erst 3 Jahre später auf und konnte anläßlich einer Nachuntersuchung festgestellt werden (während der Operation waren hier Metastasen und Adhäsionen beobachtet worden).

Bei der Aufnahme berichteten 4 Frauen über Gewichtsabnahme in der letzten Zeit. 3 davon befinden sich noch am Leben und auch die Nachuntersuchung ergab keinen pathologischen Befund.

Etwas über die Hälfte aller Patientinnen klagte über Schmerzen im Unterleib, teils ziehend, manchmal stechend, teils in das Kreuz oder in die Beine ausstrahlend.

Ueberblickt man die 5 zuletzt festgestellten klinischen Erscheinungen, mit Ausnahme des Auftretens von Schmerzen, so läßt sich unschwer darüber der Schluß ihrer relativen Seltenheit ziehen. Infolgedessen kann zusammenfassend auch nur unter Vorbehalt gesagt werden, daß das Vorkommen von Metastasen, Ascites und Adhäsionen wohl in engerem Zusammenhang steht, während Beobachtungen von Gewichtsabnahmen und Stieldrehungen sich klinisch nicht in dieser oder jener Richtung hin verwerten lassen.

Unter den Patientinnen der Klinik fand sich nur eine einzige, bei der der Granulosa-Zelltumor doppelseitig aufgetreten war. Diese Seltenheit wird auch in der Literatur (Klaften, Habbe u. a.) bestätigt und hängt wohl damit zusammen, daß diese Tumoren primär benigne Geschwülste sind, selten metastasieren und wenn, dann spät recidivieren. Man kann dieses Verhalten geradezu als Beweis des gutartigen klinischen Verlaufs anführen. Und auch der Bezeichnung Granulosazell„carcinom" wird durch diese feststehenden Tatsachen der Boden entzogen. Welches Carcinom von Kindskopfgröße — etwa die Durchschnittsgröße unserer Granulosa-Zelltumoren — bliebe bei seinem infiltrierenden Wachstum und seiner Neigung zur Metastasierung auf das eine Ovar beschränkt (Schiller, R. Meyer).

Eine Kombination eines Granulosa-Zelltumors mit einer anderen Neubildung desselben Eierstocks konnte in keinem Fall beobachtet werden. In dem Schrifttum sind hier vereinzelte Fälle beschrieben worden, z. B. das gleichzeitige Vorkommen von Fibromen (Schiller), eines Teratoms (Plate), Kystoms (Isbruch), von Dermoiden (R. Meyer, Neumann) und andere.

Auch ein Zusammentreffen mit Geschwülsten des Ovariums der anderen Seite ist in unseren Fällen weder makroskopisch noch histologisch in den mituntersuchten Präparaten gefunden worden.

Bei 3 Patientinnen fanden sich gleichzeitig Myome des Uterus. Eins doppelt-kindskopfgroß, in einem anderen Fall kleinere intramurale Myome und die dritte Patientin wurde wegen eines Corpuscarcinoms und eines Uterus myomatosus operiert; der Granulosa-Zelltumor von Kirschgröße im rechten Ovarium war hier ein Zufallsbefund (Fall9).

In zwei Fällen bestanden Polypen der Uterusschleimhaut.

Bei 3 Patientinnen fand sich mit dem Granulosa-Zelltumor gleichzeitig ein adenomatöses Carcinom des Uterus (Schröder). Die eine Frau starb 6 Jahre nach der Operation an einem Pankreascarcinom. Das Schicksal der zweiten Patientin ist nicht bekannt. Der dritte Fall liegt erst kurze Zeit zurück.

In der meiner Arbeit zugrunde liegenden Berichtszeit (1920—1937) wurden an der Klinik bei 21 Kranken Granulosa-Zelltumoren beobachtet. Von diesen leben heute bei Abschluß meiner Arbeit mit Sicherheit noch 9 Frauen. Von 10 Frauen ist festgestellt worden, daß sie in der Zwischenzeit verstorben sind. Mit einer Frau konnten wir trotz aller erdenklicher Mühen keine Verbindung aufnehmen. Die letzte Angabe geht dahin, daß sie im Alter von 73 Jahren zu einer Nachuntersuchung erschienen ist, bei welcher kein krankhafter Befund erhoben werden konnte, 14 Jahre nach ihrer Operation. Von einer letzten Patientin sind keinerlei Angaben vorhanden, da sie nach ihrer Entlassung unbekannt ins Ausland verzogen ist.

Die Todesursachen der 10 mit Sicherheit verstorbenen Frauen verteilen sich wie folgt:

Bei 2 Frauen fand sich bereits bei der Laparatomie eine Tumoraussaat fern vom Primärtumor. Diese Patientinnen sind in Zeiträumen von 5 Tagen (postoperative Komplikation: Verblutung) und 3 Jahren nach der Operation verstorben.

Eine Patientin verstarb 6 Jahre nach der Operation in einer anderen Klinik an einem Pankreascarcinom. Das Krankenhaus, in dem die Frau bis kurz vor ihrem Tode gelegen hat, hat mir liebenswürdigerweise die Krankengeschichte zur Verfügung gestellt: Eine Probelaparatomie ergab ein inoperables Pankreascarcinom; im Becken konnte kein Tumorrecidiv festgestellt werden. Die Patientin wurde dann noch bestrahlt und in ziemlich desolatem Zustand nach Hause entlassen, wo sie dann kurze Zeit später verstorben ist. Aus dem gynäkologischen Operationsbericht unserer Klinik und der Untersuchung des Präparates, (vgl. Fall 8) ging hervor, daß sich bei dieser Kranken neben dem Granulosa-Zelltumor ein adenomatöses Carcinom des Endometriums befand. Da ein histologisches Untersuchungsergebnis des Tumors im Pankreas nicht vorliegt, kann nicht entschieden werden, ob zwischen diesen verschiedenen Tumoren ein direkter Zusammenhang besteht.

Zwei Frauen gingen 5 und 8 Jahre später an einer Apoplexie zu Grunde. Die vorhandenen ärztlichen Berichte und Sektionsprotokolle ergaben keinen Anhaltspunkt hinsichtlich einer Recidivierung oder Metastasierung.

Zwei Frauen starben an primärer Operationsmortalität. Von den 3 letzten Frauen, von denen die eine nach einem halben (Fall mit doppelseitigem Granulosa-Zelltumor), die zweite nach 8 Jahren und die dritte nach einem nicht bekannt gewordenen Zeitraum verstarb, konnten die Todesursachen nicht ermittelt werden.

Wir fanden also mit Sicherheit nur bei 2 Frauen eine Metastasierung des Granulosa-Zelltumor. Allerdings müssen wir die Einschränkung machen, daß bei insgesamt 3 Frauen die Todesursache nicht festgestellt werden konnte.
Bei den mit Sicherheit noch lebenden operierten Frauen schien es uns wichtig, auch der Frage nach Spät-Recidiven unsere Beachtung zu schenken. Von den 9 Patientinnen,

die wir sämtlich haben nachuntersuchen können, liegt bei 3 der Zeitraum der Operation länger und zwar 9, 7, 6 und bei 2 Frauen 4 Jahre zurück. In unserem verhältnismäßig kleinen, aber immerhin bei der Seltenheit der Tumoren beachtlichen Material haben wir kein Spätrecidiv beobachtet. Prozentual überwiegen bei unseren Fällen von Granulosa-Zelltumoren bei weitem diejenigen, welche man nach dem histologischen Untersuchungsergebnis und insbesondere nach dem klinischen Verlauf als gutartig anzusprechen hat.

Soweit aus den zahlreich vorhandenen Präparaten ersichtlich war, konnten wir unter unseren Fällen 5mal diffuse, 3mal trabekuläre und 3mal rein follikuloide Formen beobachten. Von den übrig bleibenden zeigten 7 einen teils diffusen, teils trabekulären, 2 einen teils follikuloiden, teils trabekulären Aufbau. Ein Tumor zeigte in seiner Struktur alle 3 Formen vereinigt.

Nekrosen der Tumorzellen (Kleine, v. Szathmary) fanden sich in unseren histologischen Präparaten 8mal. Dabei kann es natürlich möglich sein, daß Stellen mit Nekrosen in dem einen oder anderen Fall nicht zur Beobachtung gekommen sind. Die teils nekrotischen Tumoren waren überwiegend von beträchtlicher Größe; hieraus erklärt sich auch ihr Zerfall, nämlich aus der ungenügenden Gefäßversorgung der zentralen Teile der rasch wachsenden Geschwulst. In der Hälfte dieser Fälle fanden sich noch erhebliche Blutungen teils in die von den Tumorzellen gebildeten follikelähnlichen Bildungen, teils in das umgebende Gewebe.

Ueber die Zahl der Geburten und Aborte unserer Patientinnen möchte ich auch noch berichten. Bei 5 Frauen bestand nie eine Schwangerschaft. 5 weitere Frauen haben einmal geboren, davon hat eine einmal abortiert. 4 Patientinnen haben je 2 Kinder zur Welt gebracht. Eine Frau hat 3mal geboren und einmal abortiert. 5mal haben 2 Frauen geboren, von denen die eine noch 2 Fehlgeburten gehabt hat. 2 Frauen haben 7mal geboren, davon hat eine 4mal außerdem abortiert. Bei einer Patientin bestanden nur 3 Fehlgeburten. In einem Fall sind die Zahlen nicht

bekannt. Im Verhältnis kommt auf 3,3 lebend geborene Kinder ein Abortus.

Die Wirkungen von Röntgenstrahlen auf einen Granulosa-Zelltumor scheinen den vielfach gemachten Beobachtungen nach zu variieren (Wolff und Kaminester). Teils werden gute Erfolge beschrieben (Kleine, Plate, Klaften, Habbe, Steinhardt, Fauvet u. a.) teils verhalten sich die Granulosazellen infolge ihrer geringeren Empfindlichkeit indifferent (Schiller), teils ist rapides Wachstum nach einer vorgenommenen Bestrahlung beobachtet worden (Schiffmann). Unter unseren Patientinnen waren 3 vor der Operation mit Röntgenstrahlen behandelt worden. Die Dosen sind in allen Fällen unbekannt geblieben. Eine Patientin (Fall 12) wurde wegen einer Geschwulst 8 Jahre lang bestrahlt. Bei der Laparatomie erwies sich der Granulosa-Zelltumor als maligne. Man muß annehmen, daß es sich hier um einen primär benignen Tumor gehandelt hat, der erst später bösartig geworden ist, denn eine maligne Geschwulst läßt sich wohl nicht 8 Jahre lang durch eine Bestrahlung derartig beeinflussen. Auch hat die Patientin in den ersten Jahren eine Erleichterung verspürt. Bei der 2. Frau (Fall 9), deren Krankengeschichte fehlt, konnte nur an Hand des histologischen Präparates eines Röntgenulcus (Probeexcision) eine vorangegangene Bestrahlung festgestellt werden. Auch hier kann man über die Wirkung der Röntgenstrahlen auf den durch Zufallsbefund entdeckten kirschgroßen Granulosa-Zelltumor nichts Sicheres aussagen. Vielleicht ist sein Wachstum durch die Bestrahlung hintenangehalten worden (eine Veränderung seiner Zellen im Sinne einer Schädigung konnte nicht festgestellt werden), vielleicht hat er sich aber jetzt entwickelt. Der 3. Fall — Auftreten eines Granulosa-Zelltumors nach einer 6 Jahre vorher erfolgten Bestrahlung — zeigt, daß entweder die Granulosazellen durch die Röntgenbehandlung nicht zerstört worden sind, sind, oder aber daß sie sich nachträglich aus dem Mesenchymkern des Ovars entwickelt haben (Schiller). — Nur eine Patientin, deren Operation kürzere Zeit zurückliegt, wurde nachbestrahlt.

Folgende Operationen wurden an unseren Patientinnen ausgeführt: In 11 Fällen wurden Totalexstirpationen vorgenommen. Bei 2 Frauen wurde das gesunde Ovarium im kleinen Becken belassen. 4mal wurden nur die erkrankten Adnexe exstirpiert, 2mal beide, einmal wurde eine Ovariotomia bilateralis ausgeführt. Bei einer jüngeren Frau wurde nur der erkrankte Eierstock reseziert. — Bei älteren Frauen ist die Exstirpation des Uterus mit beiden Adnexen die Methode der Wahl. Bestrahlungen können auf inoperable Fälle beschränkt bleiben. Bei jüngeren Frauen ist möglichst nur das erkrankte Ovarium operativ zu entfernen unter Verzicht auf eine nachfolgende Bestrahlung, um keine unnötige Kastration herbeizuführen (Schiller). Für Recidive empfiehlt sich eher eine 2. Operation als eine in ihrer Wirkung unsichere Bestrahlung. Die Operationen sind meist leicht auszuführen; der Tumor ist fast immer gut abgrenzbar, Adhäsionen und andere Komplikationen sind selten.

Herrn Prof. Dr. G. A. Wagner spreche ich für die freundliche Ueberlassung der Fälle und Herrn Prof. Dr. C. Kaufmann für die Ratschläge bei der Abfassung dieser Arbeit meinen verbindlichsten Dank aus.

Literaturnachweis.

Arnold, Körner und Mathias: Virchow Archiv 277, 1930.
Benda und Kraus: Archiv f. Gyn. 157, 1934.
Dworzak: Zbl. f. Gyn. 1932, S. 1033.
Fischel: Z. Anat. 92, 1930.
Foulis: J. of Anat. a. Physiol. 13.
Fox: Med. surg. Trans 47.
Frankl: Zbl .f. Gyn. 1929, S. 9 ff.
Geist: Amer. J. Obstetr. 30, 1935.
Habbe: Zbl. f. Gyn. 1931, S. 1088 ff.
Huber: Zbl. f. Gyn. 1937, S. 14 ff.
Isbruch: Zbl. f. Gyn. 1926, S. 89,
v. Kalden: Zbl. f. Path. 6, 1895.
— Beiträge Path. Anat. 27.
Kehrer: Endokrinologie f. d. Frauenarzt. Ferd. Enke-Verlag-Stuttgart,
Kermauner: Stöckels Handbuch d. Gyn., Bd. 7.
Klaften: Archiv f. Gyn. 150, 1932.
— Zbl. f. Gyn. 1935, S. 614 ff,
— Monatsschrift f. Geburtshilfe u. Gyn., 86, 392, (1930).
Kleine: Klin. Wschr. 1934 I, S. 23 ff.
— Archiv f. Gyn. 155, S. 168 ff.
Lecéne, Moulonguet: Les diagnostics anatomo-cliniques, Bd. 2, Paris 1932.
Meyer, R.: Archiv f. Gyn. 109, S. 212 ff,
— Archiv f. Gyn. 145, S. 2 ff.
— Archiv f. Gyn. 148, S. 541 ff.
— Zbl. f. Gyn. 1925, S. 23 ff,
— Zbl. f. Gyn. 1925, S. 1662 ff,
— Zbl. f. Gyn. 1930, S, 38.
— Z. f. Geburtshilfe, 77, 1915.
— Z. f. Geburtshilfe, 98, 1930,
— Z. f. Geburtshilfe, 71, 1912,,
— Klin. Wschr. 1930, S. 2237 ff.
— Monatsschr. f. Geburtshilfe, 44, 1916.
— Amer. J. Obstetr. 22, 1931.
— Erg. Path. 9.
— Zbl. Pathol. Tagung Berlin, 1930.
— Beiträge Pathol. Anat., 84, 1930.
— Virchow's Archiv, 275, 1930.
Moulonguet, Doléris: Gynéc. et Obstétr. 9, 1924.
Moulanguet, Varangot: La presse medicale Nr. 92, 1936.

Neumann, H. O.: Endokrinologie, XII, 166, (1933).
— Zbl. f. Gyn. 49, 1925.
— Archiv f. Gyn. 121, 19; 136 1929.
Nowak, E.: Amer. J. med. Sc. 187, 1934.
— Amer. J. Surg. N. S, 24, 1934.
Nowak, E. u. Brawner jr.: Amer. J. Obstetr. 28, 1934.
Pahl: Archiv f. Gyn. 147, 1931.
Pflüger: Ueber die Eierstöcke der Säugetiere u. d. Menschen, 1896.
Plate: Archiv f. Gyn., 151, 1932.
— Archiv f. Gyn., 153, 1933.
Schiffmann: Zbl. f. Gyn. 1926, S. 1065.
— Archiv f. Gyn. 138, 1929.
Schiller: Pathologie und Klinik der Granulosa-Zelltumoren. W. Maudrich Verlag — Wien — 1934.
Schuschania: Zbl. f. Gyn. 1930.
Soltmann: Virchow's Archiv, 284, 1932.
Schröder, R.: Zbl. f. Gyn. 1922, S. 195.
Steinhardt: Zbl. f. Gyn. 1929.
v. Szathmary: Archiv f. Gyn., 153, S. 127 ff.
— Zbl. f. Gyn. 1935, S. 2477 ff.
Tietze: Archiv f. Gyn., 146, S. 197 ff.
— Ztschr. f. Geburtshilfe u. Gyn., 91, 1927.
Wagner, G. A.: Zbl. f. Gyn., 1928, S. 10 ff.
Waldeyer: Eierstock u. Ei, 1870.
Walthard: Ztschr. f. Geburtshilfe u. Gyn., 49, 1903.
Wehse: Inaug.-Diss., Breslau, 1925.
v. Werdt: Beiträge path. Anat. 59, 1914.
— Zbl. f. Gyn., 46, 1922.
Wolff u. Kaminester: Amer. J. Surg. 471, 1936.

Lebenslauf.

Am 26. September 1908 wurde ich als Sohn des Kaufmanns Ferdinand Jockusch und seiner Ehefrau Johanna, geb. Ashelm in Berlin geboren.

Ich besuchte das Heinrich v. Kleist Realgymnasium zu Berlin-Schmargendorf und bestand dort Ostern 1927 meine Reifeprüfung. Anschließend studierte ich zunächst die Rechts- und Staatswissenschaften an den Universitäten Freiburg i. Br. und Berlin. Später wechselte ich in die medizinische Fakultät über und bestand im November 1937 mein medizinisches Staatsexamen in Berlin mit „gut".

Seit dem 1. Dezember 1937 bin ich als Medizinalpraktikant an der II. Inneren Abteilung des Krankenhauses Westend (Prof. Dr. W. Schultz) tätig.